



TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM

HỘI Y HỌC DỰ PHÒNG VIỆT NAM

CHỦ BIÊN

GS. TS. PHAN TRỌNG LÂN

GS. TS. NGUYỄN VĂN KÍNH



SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC - CÔNG NGHỆ - TRUYỀN THÔNG



TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM



HỘI Y HỌC DỰ PHÒNG VIỆT NAM

CHỦ BIÊN

GS. TS. PHAN TRỌNG LÂN

GS. TS. NGUYỄN VĂN KÍNH

SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Nội dung tài liệu được biên soạn bởi Hội Y học dự phòng Việt Nam và
Tổng Hội Y học Việt Nam, tài trợ in ấn bởi Công ty TNHH
Dược phẩm Takeda Việt Nam.

Bản quyền của Hội Y học dự phòng Việt Nam, Tổng Hội Y học Việt Nam
và công ty TNHH Dược phẩm Takeda Việt Nam.



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC - CÔNG NGHỆ - TRUYỀN THÔNG

CHỦ BIÊN VÀ BAN BIÊN SOẠN

CHỦ BIÊN

GS. TS. Phan Trọng Lân

*Viện trưởng Viện Vệ sinh dịch tễ
Trung ương
Chủ tịch Hội Y học dự phòng Việt Nam*

GS. TS. Nguyễn Văn Kính

*Phó Chủ tịch thường trực
Tổng hội Y học Việt Nam*

BAN BIÊN SOẠN

GS. TS. Phan Trọng Lân

*Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương
Hội Y học dự phòng Việt Nam*

GS. TS. Nguyễn Văn Kính

Tổng hội Y học Việt Nam

GS. TS. Vũ Sinh Nam

Hội Y học dự phòng Việt Nam

PGS. TS. Trần Đắc Phu

Hội Y học dự phòng Việt Nam

GS. TS. Bùi Vũ Huy

Trường Đại học Y Hà Nội

TS. Hoàng Minh Đức

Cục Phòng bệnh, Bộ Y tế

PGS. TS. Nguyễn Vũ Trung

Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

TS. Đỗ Thái Hùng

Viện Pasteur Nha Trang

TS. Viên Chinh Chiến

Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên

GS. TS. Trần Minh Điển

Bệnh viện Nhi Trung ương

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hùng

Bệnh viện Nhi đồng 1

PGS. TS. Trần Như Dương

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

PGS. TS. Dương Thị Hồng

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

PGS. TS. Nguyễn Thị Lan Anh

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

PGS. TS. Phạm Quang Thái

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

PGS. TS. Hoàng Quốc Cường

Sở Y tế thành phố Cần Thơ

TS. Nguyễn Thành Đông

Viện Pasteur Nha Trang

BAN BIÊN SOẠN

PGS. TS. BS. Đỗ Duy Cường

Viện Y học Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai

PGS. TS. BS Hoàng Thị Lâm

Liên chi Hội Thầy thuốc trẻ Việt Nam

BS. CKI. Bạch Thị Chính

Hệ thống tiêm chủng VNVC

TS. BS. Nguyễn Huy Luân

Bệnh viện Đại học Y Dược

Thành phố Hồ Chí Minh

TS. Trần Đại Quang

Văn phòng Chính phủ

TS. Ngũ Duy Nghĩa

Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

ThS. BS. Lương Chấn Quang

Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

TS. Trần Vũ Phong

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

TS. BS. Nguyễn Minh Tuấn

Bệnh viện Nhi đồng 1

TS.BS. Vũ Trọng Được

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

TS. Trần Công Tú

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

PGS. TS. Nguyễn Lê Khánh Hằng

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

TS. Vũ Hải Hà

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

TS.BS. Nguyễn Thanh Vũ

Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

TS. Nguyễn Thị Thu Thủy

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

BAN THƯ KÝ

Nguyễn Tự Quyết

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Vũ Huyền Trang

Hội Y học dự phòng Việt Nam

Nguyễn Thành Công

Hội Y học dự phòng Việt Nam

Nguyễn Đức Thịnh

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Hồ Hoàng Dung

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

LỜI GIỚI THIỆU

Sốt xuất huyết dengue là một trong những bệnh truyền nhiễm gây gánh nặng lớn đối với sức khỏe cộng đồng tại Việt Nam và nhiều quốc gia trong khu vực. Những năm gần đây, tình hình dịch bệnh diễn biến ngày càng phức tạp, với sự lưu hành đồng thời của nhiều típ vi rút, sự gia tăng ca bệnh nặng và sự xuất hiện những đợt bùng phát bất thường cả về quy mô và phạm vi phân bố. Bối cảnh khu vực và thế giới cũng ghi nhận xu hướng gia tăng rõ rệt, liên quan đến biến đổi khí hậu, đô thị hóa nhanh, gia tăng giao lưu và mật độ dân cư đông đúc, đặt ra những thách thức mang tính chiến lược cho công tác phòng chống dịch.

Trong điều kiện đó, việc xây dựng một nền tảng tri thức khoa học vững chắc, tích hợp những tiến bộ mới nhất về công nghệ sinh học và phương pháp quản lý giám sát dịch là yêu cầu tiên quyết để chuyển đổi mô hình ứng phó dịch bệnh.

Cuốn sách **“SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE”** do Hội Y học dự phòng Việt Nam chủ trì biên soạn là một nguồn tài liệu chuyên khảo đáng tin cậy, kịp thời lấp đầy khoảng trống kiến thức, phục vụ thiết thực cho công tác chuyên môn ở mọi tuyến. Sự tham gia của các chuyên gia giàu kinh nghiệm từ nhiều lĩnh vực then chốt đảm bảo tính đa ngành và liên tục cập nhật của nội dung, theo sát khuyến cáo mới nhất của Tổ chức Y tế Thế giới và kinh nghiệm thực tiễn Việt Nam.

Tôi tin tưởng rằng cuốn sách này sẽ hỗ trợ tích cực cho đội ngũ nhân viên y tế trong giám sát, phát hiện sớm, theo dõi sát diễn biến bệnh, chẩn đoán, điều trị, tiên lượng xử trí biến chứng kịp thời và triển khai các biện pháp dự phòng, can thiệp cộng đồng mang tính bền vững. Đặc biệt, tài liệu cung cấp nền tảng kiến thức hữu ích cho nhà quản lý y tế và các nhà hoạch định chính sách trong việc xây dựng giải pháp giảm thiểu nguy cơ, góp phần quan trọng vào việc bảo vệ sức khỏe nhân dân.

Xin trân trọng giới thiệu tới bạn đọc cuốn **“SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE”**. Chúc mừng tập thể Ban Biên soạn, mong rằng cuốn sách sẽ được đón nhận rộng rãi và mang lại giá trị thiết thực trong công cuộc kiểm soát sốt xuất huyết dengue ở Việt Nam.

Chủ tịch Tổng Hội Y học Việt Nam



PGS. TS. Nguyễn Thị Xuyên

LỜI NÓI ĐẦU

Sốt xuất huyết dengue (SXHD), một bệnh truyền nhiễm do vi rút Dengue bao gồm bốn típ huyết thanh (DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4). Bệnh lây truyền qua muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*.

Bệnh được ghi nhận lần đầu vào năm 1780 tại Philadelphia của Mỹ, sau đó lan rộng ra các châu lục với số mắc và phân bố ngày càng gia tăng, khó kiểm soát. Ước tính có khoảng một nửa dân số toàn cầu sống trong vùng nguy cơ SXHD. Tổ chức Y tế Thế giới công bố sốt xuất huyết dengue là một trong mười mối đe dọa về sức khỏe toàn cầu (WHO - 2019). Tại Việt Nam, mặc dù đã có nhiều kinh nghiệm trong phòng chống sốt xuất huyết dengue nhưng vẫn còn gặp phải những thách thức trong công tác phòng chống sốt xuất huyết dengue, đặc biệt yêu cầu cập nhật kịp thời tri thức cho nhân viên y tế trong thời điểm hiện nay trước những biến đổi phức tạp về đặc điểm dịch tễ, tiến bộ khoa học kỹ thuật trong xét nghiệm, chẩn đoán, điều trị và thành công của vắc xin sốt xuất huyết dengue bước đầu đang được ứng dụng trên toàn thế giới.

Trước nhu cầu của thực tiễn đáp ứng công tác phòng chống sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam, Hội Y học dự phòng Việt Nam biên soạn cuốn sách “Sốt xuất huyết dengue”. Nội dung cuốn sách cung cấp tổng thể toàn diện các kiến thức về bệnh sốt xuất huyết dengue bao gồm mười sáu chương với bốn phần chính:

Phần I - Lịch sử sốt xuất huyết dengue: Cung cấp cái nhìn tổng quan về lịch sử, diễn biến dịch tễ học trong khu vực và toàn cầu, tập trung phân tích sâu về muỗi truyền bệnh (véc tơ), sinh học sinh thái và các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến sự lan truyền SXHD.

Phần II - Vi rút Dengue và đáp ứng miễn dịch: Tập trung trình bày mối quan hệ tiến hóa của *Flavivirus*, sinh học phân tử của vi rút, đáp ứng miễn dịch của cơ thể và các kỹ thuật xét nghiệm vi rút Dengue, giúp người đọc nắm vững cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Phần III - Lâm sàng và điều trị sốt xuất huyết dengue: Trọng tâm của phần này là hướng dẫn thực hành lâm sàng, bao gồm bệnh cảnh lâm sàng, chẩn đoán và điều trị theo hướng dẫn mới nhất, bệnh lý học nhiễm vi rút dengue, nhấn mạnh tính ứng dụng và xử trí kịp thời.

Phần IV - Phòng ngừa và kiểm soát sốt xuất huyết dengue: Đề cập đến chiến lược và các giải pháp phòng chống bền vững bao gồm vắc xin dự phòng và thực hành tiêm chủng, giám sát sốt xuất huyết dengue, kiểm soát véc tơ, kết thúc là chiến lược quản lý toàn diện, thể hiện tầm nhìn chiến lược trong phòng chống dịch.

Cuốn sách là kết quả tâm huyết của các nhà khoa học, các chuyên gia đầu ngành về quản lý, lâm sàng, y tế dự phòng với nhiều lĩnh vực liên quan hợp tác biên soạn.

Ban biên soạn kỳ vọng tài liệu này sẽ hỗ trợ nhân viên y tế nâng cao kiến thức toàn diện về sốt xuất huyết dengue bao gồm giám sát, chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa sốt xuất huyết dengue. Sách cũng cung cấp thông tin hữu ích cho nhà quản lý trong xây dựng chiến lược can thiệp và là nguồn tri thức đáng tin cậy giúp bạn đọc quan tâm.

Mặc dù đã nỗ lực biên soạn cẩn trọng, cuốn sách khó tránh khỏi hạn chế do tính chất phức tạp và liên tục biến đổi của SXHD. Chúng tôi mong nhận được ý kiến góp ý của bạn đọc và đồng nghiệp để cuốn sách được hoàn thiện hơn ở các lần tái bản sau. Xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ từ các viện nghiên cứu, Bệnh viện, trường đại học, cơ quan quản lý và sự phối hợp tâm huyết của các thành viên tham gia biên soạn.

Thay mặt Ban Biên soạn

Chủ biên



GS. TS. BS. Phan Trọng Lân

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI TIẾNG VIỆT	DIỄN GIẢI TIẾNG ANH
ADE	Tăng cường miễn dịch phụ thuộc kháng thể	Antibody-dependent enhancement
AE	Biến cố bất lợi	Adverse Event
ALT	Men gan ALT	Alanine aminotransferase
AMT	Chất gắn chéo axit nucleic	Aminomethyl - trioxsalen hydrochloride
AUC	Diện tích dưới đường cong	Area Under the Curve
AUG	Bộ ba khởi đầu dịch mã	Start codon
BD	Ống mật	Bile Duct
BĐKH	Biến đổi khí hậu	
BG	Bọ gây	
BI	Chỉ số Breteau	Breteau Index
BRT	Hồi quy tăng cường	Boosted Regression Trees
BYT	Bộ Y tế	
CCL	Nhóm chemokine	CC-chemokine ligand
CD4+	Tế bào T CD4+	Cluster of Differentiation 4
CD8+	Tế bào T CD8+	Cluster of Differentiation 8
CF	Cố định bổ thể	Complement Fixation
CFR	Tỷ suất tử vong	Case Fatality Rate
cHP	Cấu trúc kẹp tóc	conserved Hairpin
CI	Chỉ số dụng cụ chứa nước có bọ gây	Container Index
COVID-19	Bệnh viêm đường hô hấp cấp do vi rút corona năm 2019	Coronavirus Disease 2019
CRP	Protein phản ứng C	C-reactive protein
CS	Trình tự vòng hóa	Cyclization sequence
CSDCBG	Chỉ số dụng cụ chứa nước có bọ gây	
CSMD	Chỉ số mật độ muỗi	
CSMDBG/MDBG	Chỉ số mật độ bọ gây/mật độ bọ gây	
CSNBG	Chỉ số nhà có bọ gây	

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI TIẾNG VIỆT	DIỄN GIẢI TIẾNG ANH
CSNCM	Chỉ số nhà có muỗi	
CVP	Đo áp lực tĩnh mạch trung tâm	Central Venous Pressure
CVVHDF	Lọc máu thẩm tách tĩnh mạch liên tục	Continuous veno-venous hemodiafiltration
CXCL	Nhóm chemokine CXC	CXC-chemokine ligand
DB	Đoạn trình tự có cấu trúc hình quả tạ trọng hệ gen	Dumbbell
DCCN	Dụng cụ chứa nước	
DCs	Tế bào tua	Dendritic Cells
DDT	Thuốc trừ sâu	Dichlorodiphenyltrichloroethane
DENV	Vi rút Dengue	Dengue virus
DHF	Sốt xuất huyết Dengue nặng	Dengue Hemorrhagic Fever
DI	Chỉ số mật độ muỗi	Density Index
DIC	Đông máu rải rác trong lòng mạch	Disseminated intravascular coagulation
DSS	Hội chứng sốc Dengue	Dengue Shock Syndrome
ED (I/II/III)	Vùng ngoại bào EDI, EDII, EDIII trên protein E của vi rút Dengue	Ectodomain (I/II/III)
EIP	Thời gian ủ bệnh ngoài	Extrinsic Incubation Period
EI	Chỉ số côn trùng học	Entomological Index
ELISA	Xét nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn enzyme	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu	European Medicines Agency
En	Nội mạc	Endothelium
EQA	Ngoại kiểm tra chất lượng	External Quality Assessment
EU	Liên minh châu Âu	European Union
FcγR	Nhóm thụ thể trên bề mặt tế bào miễn dịch có khả năng nhận diện mảnh Fc của kháng thể IgG	Fc gamma receptor
FcγRIIa	Thụ thể có trên bề mặt tế bào miễn dịch có vai trò quan trọng hoạt hóa mảnh Fc của kháng thể IgG	Fc gamma receptor (CD32a)
FFP	Huyết tương tươi đông lạnh	Fresh Frozen Plasma
FLR	Hồi quy logistic mờ	Fuzzy Logistic Regression

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI TIẾNG VIỆT	DIỄN GIẢI TIẾNG ANH
FN	Âm tính giả	False Negative
FP	Dương tính giả	False Positive
FPM	Phương pháp điểm cố định	Fixed-Point Method
GAT	Bẫy bắt muỗi Aedes	Gravid Aedes Trap
GIS	Hệ thống thông tin địa lý	Geographic Information System
Golgi	Bộ máy Golgi	Golgi apparatus
GTase	Guanylyltransferase	Guanylyltransferase
HA	Ngưng kết hồng cầu	Hemagglutination
Hct	Dung tích hồng cầu	Hematocrit
HE	Kỹ thuật nhuộm mô	Hematoxylin & Eosin
HES	Hydroxyethyl starch	Hydroxyethyl starch
HI	Ức chế ngưng kết hồng cầu	Haemagglutination Inhibition
HIL	Chỉ số nhà có bọ gậy	House Index of Larvae
HLA	Kháng nguyên bạch cầu người	Human leukocyte antigen
HPC	Tế bào tiền thân gan/Tế bào Kupffer	Hepatic Progenitor/Kupffer Cell
IFA	Xét nghiệm Miễn dịch huỳnh quang	Immunofluorescence Assay
IFN/ IFN-α /IFN-γ	Là cytokine được tạo ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch	Interferon/Interferon alpha/ Interferon gamma
IκB	Phức hợp enzyme hoạt hóa con đường dẫn truyền tín hiệu NF-I κ B	I κ B kinase
IL	Là cytokine được tạo ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch	Interleukin
IPN	Viện Pasteur Nha Trang	Institute of Pasteur Nha Trang
IQC	Nội kiểm soát chất lượng	Internal Quality Control
IRAC	Ủy ban hành động về kháng thuốc trừ sâu	Insecticide Resistance Action Committee
IRF3	Yếu tố điều hòa interferon 3	Interferon regulatory factor 3
IRM	Quản lý kháng hóa chất	Insecticide Resistance Management

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI TIẾNG VIỆT	DIỄN GIẢI TIẾNG ANH
ISGs	Các gen được kích hoạt bởi Interferon	Interferon-Stimulated Genes
JAK-STAT	Đường truyền tín hiệu JAK-STAT	Janus kinase-STAT pathway
JEV	Vi rút viêm não Nhật Bản	Japanese Encephalitis virus
KTC	Khoảng tin cậy	
KSBT	Kiểm soát bệnh tật	
LAV/LATV	Vắc xin sống giảm độc lực	Live Attenuated Vaccine
LOC	Phòng thí nghiệm trên chip	Lab on chip
LSTM	Mô hình mạng nơ ron hồi tiếp/quy	Long Short-Term Memory
MAC	Phức hợp tấn công màng	Membrane Attack Complex
MAD	Độ lệch tuyệt đối trung bình	Mean Absolute Deviation
MAVS	Truyền tín hiệu kháng vi rút của ty thể	Mitochondrial Antiviral Signaling
MCP-1	Protein hóa hướng động bạch cầu đơn nhân	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDA5	Gen liên quan biệt hóa u hắc tố 5	Melanoma Differentiation-Associated gene 5
MDBG	Mật độ bọt gậy	
MFE	Sai số dự báo trung bình	Mean Forecast Error
MID50	Liều lây nhiễm trung bình 50%	Median Infectious Dose
MIS-C	Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
Mø	Đại thực bào	Macrophage
mRNA	RNA thông tin	Messenger RNA
MTase	Methyltransferase	Methyltransferase
NASBA	Khuếch đại axit nucleic đẳng nhiệt	Nucleic acid sequence-based amplification
NF-κB	Yếu tố nhân NF-κB	Nuclear factor kappa B
NLR	Thụ thể giống NOD	NOD-like receptor
NS	Protein phi cấu trúc	Non-structural protein
NS1Ag	Kháng nguyên NS1	Nonstructural Protein 1 Antigen
OBN	Ổ bọt gậy nguồn	
ORF	Khung đọc mở	Open Reading Frame
OR	Tỷ suất chênh	Odds Ratio

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI TIẾNG VIỆT	DIỄN GIẢI TIẾNG ANH
PAHO	Tổ chức Y tế Liên Mỹ	Pan American Health Organization
PAMP	Mẫu phân tử mầm bệnh	Pathogen-Associated Molecular Pattern
PCR	Phản ứng chuỗi Polymerase	Polymerase Chain Reaction
PDK	Tế bào thận chó nguyên phát	Primary Dog Kidney cells
PK	Đoạn trình tự trong bộ gen vi rút Dengue có vai trò bảo vệ bộ gen không bị giáng hóa	Pseudoknot
PNCT	Phụ nữ có thai	
POC	Xét nghiệm tại chỗ	Point of Care
pr	Peptide pr trong protein prM của vi rút Dengue	Peptide pr
prM	Protein màng của vi rút DENV, còn gắn peptide prM	Precursor membrane protein
PRNT	Xét nghiệm trung hòa giảm mảng bám	Plaque Reduction Neutralization Test
PRRs	Thụ thể nhận dạng	Pattern Recognition Receptors
PV	Tĩnh mạch cửa	Portal Vein
RCT	Test nhanh gộp	Rapid Combo Test
RdRp	RNA polymerase phụ thuộc RNA	RNA-dependent RNA polymerase
RF	Mô hình rừng ngẫu nhiên	Random Forest
RIG-I	Gen cảm ứng bởi acid retinoic I	Retinoic acid-inducible gene I
RNA	Axit ribonucleic	Ribonucleic acid
RR	Tỉ số nguy cơ tương đối	Relative Risk
RSFE	Tổng sai số dự báo dịch chuyển	Running Sum of the Forecast Error
RT-PCR	Phản ứng chuỗi sao chép ngược	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAE	Biến cố bất lợi nghiêm trọng	Serious Adverse Event
SD	Độ lệch chuẩn	Standard Deviation
sfRNA	RNA dưới gen của Flavivirus	Subgenomic Flavivirus RNA
SXH	Sốt xuất huyết	
SXHD	Sốt xuất huyết Dengue	

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI TIẾNG VIỆT	DIỄN GIẢI TIẾNG ANH
SLA/SLB	Đoạn trình tự có cấu trúc vòng trong bộ gen	Stem loop A/B
ssRNA/dsRNA	RNA sợi đơn/sợi kép	Single-/double-stranded RNA
TB+1SD	Trung bình + 1 độ lệch chuẩn	Mean + 1 Standard Deviation
TB+2SD	Trung bình + 2 độ lệch chuẩn	Mean + 2 Standard Deviations
TBK1	Kinase gắn TANK	TANK-binding kinase 1
TCYTTG	Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization
TDV	Vắc xin Dengue tứ giá	Tetravalent Dengue Vaccine
Tfh	Tế bào T hỗ trợ nang	T follicular helper
TLR	Thụ thể giống Toll	Toll-like receptor
TN	Âm tính thực	True Negative
TNF	Yếu tố hoại tử u	Tumor necrosis factor
TP	Dương tính thực	True Positive
TPR	Tỷ lệ dương tính thực	True Positive Rate
TTM	Truyền tĩnh mạch	
TTYT	Trung tâm Y tế	
ULV	Phun sương	Ultra-low volume
UNDP	Chương trình phát triển Liên Hợp Quốc	United Nations Development Programme
UNEP	Chương trình Môi trường Liên Hợp Quốc	United Nations Environment Programme
UTR (5'UTR/3'UTR)	Vùng không dịch mã đầu 5', đầu 3'	Untranslated Region 5', 3'
VEGF/R2	Thụ thể VEGF-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2
VR	Vùng trình tự biến đổi trong bộ gen	Variable Region
WB	Ngân hàng Thế giới	World Bank
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization
ZIKV	Vi rút Zika	Zika Virus
XRN	Enzyme phân hủy RNA	Exoribonuclease

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 1.1.	Lịch sử phát hiện vi rút Dengue và diễn biến một số đợt dịch lớn	43
Bảng 3.1.	Vị trí phân loại muỗi <i>Aedes aegypti</i> và <i>Aedes albopictus</i> theo hệ thống Linnaean (phân loại khoa học)	69
Bảng 3.2.	Phân biệt giống <i>Aedes</i> với các giống muỗi thường gặp ở giai đoạn muỗi trưởng thành	71
Bảng 3.3.	Phân biệt giống <i>Aedes</i> với các giống muỗi thường gặp ở giai đoạn bọ gậy	72
Bảng 3.4.	Đặc điểm phân biệt muỗi <i>Aedes aegypti</i> và muỗi <i>Aedes albopictus</i>	73
Bảng 5.1.	Mối quan hệ tiến hóa	111
Bảng 6.1.	Tóm tắt chức năng của protein không cấu trúc (non-structure - NS)	126
Bảng 8.1.	Đặc điểm các loại xét nghiệm	150
Bảng 8.2.	Ứng dụng trên lâm sàng các kỹ thuật xét nghiệm	159
Bảng 12.1.	Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAEs) xảy ra khi so sánh nhóm giả dược và nhóm TAK-003, bất kể trạng thái huyết thanh	247
Bảng 13.1.	Khuyến cáo đối tượng tiêm vắc xin phòng SXHD (TAK-003) từ một số quốc gia	257
Bảng 13.2.	Các trường hợp chống chỉ định tiêm vắc xin theo cơ sở tiêm chủng	261
Bảng 13.3.	Hướng dẫn phân loại và chỉ định tiêm chủng tại các cơ sở y tế	262
Bảng 15.1.	Một số công cụ giám sát muỗi trưởng thành	289
Bảng 15.2.	Một số công cụ giám sát bọ gậy	293
Bảng 15.3.	Các biện pháp xử lý bọ gậy ở các dụng cụ chứa nước phổ biến	300

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Phân bố của các trường hợp SXHD theo vị trí địa lý năm 2011	42
Hình 1.2.	Tình hình SXHD trên toàn cầu năm 2024 thống kê bởi WHO	42
Hình 1.3.	Thống kê các bệnh truyền nhiễm theo niên giám 2019-2020	45
Hình 1.4.	Tỉ lệ mắc và tử vong do SXHD tại Việt Nam	45
Hình 2.1.	Diễn tiến số mắc SXHD trung bình năm và số quốc gia báo cáo mỗi 10 năm từ năm 1955 đến 2019	48
Hình 2.2.	Tỉ lệ mắc bệnh SXHD trên 100.000 dân của thế giới năm 2024	49
Hình 2.3.	Diễn tiến sốt xuất huyết từ năm 1980 đến năm 2024 tại Việt Nam	51
Hình 2.4.	Phân bố tình hình SXHD theo các khu vực tại Việt Nam giai đoạn 2016-2025	52
Hình 2.5.	Phân bố sự lưu hành đồng thời tip vi rút Dengue giai đoạn 1943-2013	54
Hình 2.6.	Sự lưu hành các tip vi rút Dengue tại Việt Nam, giai đoạn 1991-2022	55
Hình 2.7.	Phân bố mật độ muỗi <i>Aedes</i> trên thế giới giai đoạn 1951-1970, 1996-2015	57
Hình 2.8	Dự báo số tháng hiện diện muỗi <i>Aedes</i> trên thế giới	57
Hình 2.9	Phân bố số mắc sốt xuất huyết dengue theo khu vực miền Đông và miền Tây Nam Bộ, Việt Nam, 2001-2024	60
Hình 2.10.	Phân bố số mắc SXHD theo nhóm tuổi ở các khu vực, Việt Nam, 1999-2022	62
Hình 2.11.	Tương quan giữa mức độ lưu hành dịch SXHD với phân bố tuổi mắc SXHD	63
Hình 2.12.	Giả thuyết về chuỗi báo cáo trường hợp nhiễm SXHD với mỗi nhánh đại diện cho lý do không báo cáo trường hợp SXHD	66
Hình 3.1.	Muỗi <i>Aedes aegypti</i> trưởng thành	69

Hình 3.2.	Nhận biết muỗi <i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> , <i>Aedes</i> qua các giai đoạn phát triển	70
Hình 3.3.	Đặc điểm phân biệt giữa bọ gậy <i>Aedes albopictus</i> và <i>Aedes aegypti</i>	73
Hình 3.4.	Hình thái của muỗi <i>Aedes aegypti</i> và <i>Aedes albopictus</i>	73
Hình 3.5.	Vòng đời của muỗi <i>Aedes</i>	75
Hình 3.6.	Chu kỳ tiêu sinh và phát triển trứng trong cơ thể muỗi	80
Hình 3.7.	Phân bố của <i>Aedes aegypti</i> và <i>Aedes albopictus</i> trên thế giới	81
Hình 3.8.	Sự phân bố <i>Aedes aegypti</i> và <i>Aedes albopictus</i> ở Việt Nam.	82
Hình 3.9.	Ổ bọ gậy nguồn <i>Aedes aegypti</i> tại các khu vực ở Việt Nam năm 2022 (nguồn các Viện Vệ sinh dịch tễ, Viện Pasteur, 2022)	84
Hình 3.10.	Chu kỳ và sự lây nhiễm vi rút SXHD	86
Hình 4.1.	Nhiệt độ ảnh hưởng tới thời gian phát triển của ấu trùng muỗi <i>Ae. Aegypti</i>	95
Hình 4.2.	Tỉ lệ tập trung bọ gậy và mật độ bọ gậy <i>Aedes aegypti</i> tại 3 tỉnh (Hải Phòng, Quảng Nam và Long An) có khí hậu khác nhau của Việt Nam	96
Hình 4.3.	Tỉ lệ phổ biến giữa <i>Aedes aegypti</i> và <i>Aedes albopictus</i> theo tỉnh tại Việt Nam	97
Hình 4.4.	Xu hướng nhiệt độ toàn cầu và SXHD trong thế kỷ 20	99
Hình 4.5.	Sự tương quan giữa nhiệt độ và số mắc SXHD (không bao gồm những năm có dịch bùng phát đặc biệt) theo báo cáo tại Việt Nam (1996-2009)	99
Hình 4.6.	Sáp nhập Hà Tây vào Hà Nội tháng 8 năm 2008 (Hà Nội mới)	101
Hình 4.7.	Khu dân cư cũ và đô thị mới tại Hà Nội, 2020	101
Hình 4.8.	Tỉ lệ mắc SXHD/100.000 dân tại đảo Cát Bà, huyện Cát Hải và thành phố Hải Phòng, 2013 - 2015	103
Hình 4.9.	Ổ bọ gậy của 2 loài muỗi <i>Aedes</i> tại Tuyên Quang, 2023	104
Hình 4.10.	Mức độ kháng hóa chất diệt côn trùng thuộc nhóm Pyrethroid của 03 loài muỗi phổ biến theo tỉnh tại Việt Nam.	104
Hình 5.1.	Kiểu gen trong vi rút Dengue típ 1 (DENV-1)	116

Hình 5.2.	Kiểu gen trong vi rút Dengue típ 2 (DENV-2)	117
Hình 5.3.	Kiểu gen trong vi rút Dengue típ 3 (DENV-3) và Dengue 4 (DENV-4)	117
Hình 6.1.	Quan sát hạt vi rút Dengue dưới kính hiển vi điện tử CryoEM, độ phân giải 3,5 Å.	121
Hình 6.2.	Mô phỏng hạt vi rút Dengue.	122
Hình 6.3.	Cấu trúc bộ gen vi rút Dengue	123
Hình 6.4.	Sơ đồ bộ gen DENV và các protein	125
Hình 6.5.	Vòng đời của vi rút Dengue	131
Hình 7.1.	Thay đổi huyết thanh học và tải lượng vi rút máu trong nhiễm DENV tiên phát và thứ phát	142
Hình 7.2.	Mô hình nhiễm DENV tăng cường phụ thuộc kháng thể	144
Hình 7.3.	Tác động in dấu kháng nguyên tới đáp ứng tế bào T đặc hiệu với DENV trong nhiễm DENV thứ phát	145
Hình 7.4.	So sánh đáp ứng miễn dịch đặc hiệu trong giai đoạn nhiễm DENV cấp tính giữa nhiễm tiên phát và thứ phát	146
Hình 9.1.	Các giai đoạn lâm sàng của SXHD	186
Hình 9.2.	Phân độ lâm sàng SXHD theo mức độ nặng	187
Hình 9.3.	Phân loại các biểu hiện thần kinh trong nhiễm vi rút Dengue	187
Hình 11.1.	Viêm xuất huyết màng ngoài tim và dưới màng tim	213
Hình 11.2.	Hình ảnh tổn thương đại thể tại gan, ruột, tổ chức phổi, tim và lách	214
Hình 11.3.	Các đốm xuất huyết trên bề mặt thận và niêm mạc bàng quang	214
Hình 11.4.	Tổn thương vi thể tại mô gan	215
Hình 11.5.	Phát hiện kháng nguyên DENV trong tế bào gan	216
Hình 11.6.	Minh họa các biến đổi khác nhau tại mô lách	217
Hình 11.7.	Phát hiện kháng nguyên DENV tại lách	217
Hình 11.8.	Những bất thường tại mô phổi ở các trường hợp tử vong do DENV	218
Hình 11.9.	Phát hiện kháng nguyên DENV-3 tại tổ chức phổi	219
Hình 11.10.	Biến đổi trong mô thận	220

Hình 11.11.	Tổn thương mô cơ tim ở bệnh nhân tử vong có dị tật.	221
Hình 11.12.	Các tổn thương tế bào cơ tim về mặt hình thái	221
Hình 11.13.	Phát hiện kháng nguyên DENV tại cơ tim	222
Hình 11.14.	Những thay đổi trong mô não-vỏ não	223
Hình 11.15.	Phát hiện kháng nguyên DENV tại các tế bào nội mô mạch máu	224
Hình 11.16.	Các phát hiện dưới kính hiển vi quang học và nhuộm miễn dịch	226
Hình 11.17.	Phân tích bệnh học vi thể và hóa mô miễn dịch nhau thai	227
Hình 11.18.	Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch não thai nhi	228
Hình 11.19.	Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của gan	229
Hình 11.20.	Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổ chức phổi	230
Hình 11.21.	Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch lách	231
Hình 12.1.	Cấu trúc 3 loại vắc xin sốt xuất huyết Dengue	241
Hình 12.2.	Cấu trúc di truyền của vắc xin TAK-003	242
Hình 12.3.	Các thử nghiệm lâm sàng trong quá trình phát triển vắc xin TAK-003	244
Hình 12.4.	Thiết kế nghiên cứu của thử nghiệm then chốt pha III (DEN-301)	244
Hình 12.5.	Phân tích tổng hợp về an toàn	246
Hình 15.1.	Một số hình ảnh về các công cụ giám sát muỗi trưởng thành	291
Hình 15.2.	Một số hình ảnh về công cụ giám sát bọ gậy	294
Hình 15.3.	Dụng cụ chứa nước có bọ gậy muỗi <i>Aedes</i>	301
Hình 15.4.	Lốp xe ô tô cũ ngoài trời, ổ bọ gậy <i>Aedes</i>	302
Hình 15.5.	Cá bảy màu ăn bọ gậy	305
Hình 15.6.	<i>Mesocyclops</i> ăn bọ gậy <i>Aedes</i>	305
Hình 15.7.	Phóng thả muỗi <i>Aedes aegypti</i> mang vi khuẩn <i>Wolbachia</i> để thay thế quần thể muỗi <i>Aedes aegypti</i> tự nhiên	309
Hình 15.8.	Sơ đồ biện pháp tổng hợp phòng chống SXHD	313

MỤC LỤC

PHẦN I. LỊCH SỬ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE	35
CHƯƠNG 1. LỊCH SỬ VÀ SỰ TÁI XUẤT HIỆN TRỞ THÀNH VẤN ĐỀ Y TẾ CÔNG CỘNG TOÀN CẦU	37
1. Giai đoạn sơ khai và những mô tả đầu tiên	37
1.1. Nguồn gốc và thời điểm ghi nhận trường hợp bệnh đầu tiên	37
1.2. Những thách thức trong phát hiện và chẩn đoán phân biệt sốt xuất huyết dengue trong lịch sử ban đầu	38
1.3. Quá trình mở rộng phạm vi và các yếu tố thúc đẩy	39
2. Giai đoạn tạm lắng và những nỗ lực kiểm soát (thế kỷ 20)	39
2.1. Sự suy giảm tạm thời của sốt xuất huyết dengue (đầu và giữa thế kỷ 20)	39
2.2. Những nỗ lực kiểm soát muỗi và vệ sinh môi trường	40
2.3. Tiến bộ khoa học về vi rút Dengue	40
3. Sự tái bùng phát trên quy mô toàn cầu (cuối thế kỷ 20 và thế kỷ 21)	41
3.1. Thời điểm và địa điểm bùng phát dịch trở lại	41
3.2. Các yếu tố thúc đẩy sự tái xuất hiện và bùng nổ	41
3.3. Tình hình dịch tễ hiện tại trên toàn cầu	42
4. Lịch sử phát hiện và diễn biến sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam	44
5. Thách thức và cơ hội trong tương lai	46
5.1. Những thách thức trong kiểm soát và phòng ngừa Dengue	46
5.2. Cơ hội và hướng đi tiềm năng	46
CHƯƠNG 2. DỊCH TỄ HỌC CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE	48
1. Thực trạng và gánh nặng bệnh tật	48
1.1. Trên thế giới	48
1.2. Tại Việt Nam	51

2. Tác nhân gây bệnh	53
2.1. Trên thế giới	53
2.2. Tại Việt Nam	55
3. Trung gian truyền bệnh	56
3.1. Phân bố trên thế giới	56
3.2. Tại Việt Nam	58
4. Phân bố bệnh sốt xuất huyết dengue theo thời gian	58
4.1. Đặc tính chu kỳ dịch	58
4.2. Đặc tính theo mùa trong năm	58
5. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo không gian	59
5.1. Vùng lõi dịch tễ và sự dịch chuyển ở miền Nam	59
5.2. Các “mặt trận” mở rộng: miền Trung và Tây Nguyên	61
5.3. Thách thức mới nổi ở miền Bắc	61
6. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo đặc điểm con người	62
6.1. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo tuổi	62
6.2. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo giới	63
6.3. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo chủng tộc	63
7. Các yếu tố nguy cơ thúc đẩy dịch bệnh	64
7.1. Yếu tố nguy cơ thúc đẩy lây truyền dịch	64
7.2. Yếu tố nguy cơ mắc bệnh và đối tượng nguy cơ	65

CHƯƠNG 3. MUỖI TRUYỀN BỆNH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI VI RÚT DENGUE

1. Thành phần loài muỗi truyền bệnh	68
2. Đặc điểm sinh học, sinh thái	69
2.1. Đặc điểm hình thể	69
2.2. Vòng đời và đặc điểm các pha phát triển	74
2.3. Sự phân bố	81
3. Ổ bọ gây nguồn của muỗi <i>Aedes</i>	82

4. Mối liên quan giữa véc tơ và vi rút Dengue	85
4.1. Mối liên quan giữa lượng vi rút trong máu và khả năng lây nhiễm cho muỗi	85
4.2. Quá trình nhân lên của vi rút Dengue trong muỗi, thời gian ủ ngoài và khả năng truyền nhiễm	86
4.3. Lây vi rút Dengue theo chiều dọc	88
4.4. Truyền vi rút Dengue theo chiều ngang	89
4.5. Truyền vi rút Dengue qua giao phối	90
4.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng truyền vi rút của muỗi <i>Aedes</i>	90
4.7. Tính dễ nhiễm vi rút Dengue giữa các loài véc tơ	91

CHƯƠNG 4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUẦN THỂ VÉC TƠ TRONG SỰ LAN TRUYỀN CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE **94**

1. Tác động của các yếu tố tự nhiên	94
1.1. Nhiệt độ	94
1.2. Lượng mưa	98
1.3. Biến đổi khí hậu toàn cầu	98
1.4. Thời tiết cực đoan	100
2. Ảnh hưởng của các yếu tố kinh tế - xã hội	100
2.1. Mật độ dân số và đô thị hóa	100
2.2. Giao thông hiện đại	101
2.3. Du lịch	102
2.4. Thói quen trữ nước	103
2.5. Tác động từ các hoạt động phòng trừ côn trùng	104

PHẦN II: VI RÚT DENGUE VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH **107**

CHƯƠNG 5. MỐI QUAN HỆ TIẾN HÓA CỦA CÁC FLAVIVIRUS VÀ VI RÚT DENGUE **109**

1. Nguồn gốc, phân loại	109
1.1. Đặc điểm chung của giống <i>Flavivirus</i>	109
1.2. Sự đa dạng của giống <i>Flavivirus</i>	109

2. Một số vi rút thuộc nhóm <i>Flavivirus</i> gây bệnh tại Việt Nam và khu vực Đông Nam Á	110
3. Mối quan hệ tiến hóa	110
3.1. Mối quan hệ tiến hóa chung	111
3.2. Mối quan hệ tiến hóa cụ thể	111
3.3. Ý nghĩa của việc nghiên cứu mối quan hệ tiến hóa	112
4. Sự cạnh tranh trong mối quan hệ tiến hóa giữa các <i>Flavivirus</i>	112
4.1. Các hình thức cạnh tranh	112
4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến cạnh tranh	112
4.3. Hậu quả của cạnh tranh	113
5. Sự tiến hóa của <i>Flavivirus</i> và cơ chế tiến hóa	113
5.1. Cơ chế tiến hoá	113
5.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiến hóa	114
5.3. Típ huyết thanh, kiểu gen và tính tương tự loài của vi rút Dengue	114
 CHƯƠNG 6. SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA VI RÚT DENGUE	 121
1. Cấu trúc của hạt vi rút	121
2. Cấu tạo và chức năng của bộ gen DENV	123
2.1. Cấu trúc 5'UTR	123
2.2. Cấu trúc 3'UTR	124
2.3. RNA dưới bộ gen DENV	125
3. Đặc điểm và chức năng các protein của DENV	125
3.1. Protein không cấu trúc	126
3.2. Protein cấu trúc	129
4. Vòng đời và sự sao chép nhân lên của DENV	131
4.1. Xâm nhập vào tế bào chủ	132
4.2. Hòa màng và giải phóng bộ gen vi rút	132
4.3. Tăng sinh vi rút	132
4.4. Lắp ráp hạt vi rút	133
4.5. Trưởng thành và thoát bào	133

1. Đáp ứng miễn dịch vi rút Dengue	137
1.1. Đặc điểm vi rút Dengue	137
1.2. Lây nhiễm vi rút Dengue	138
1.3. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với nhiễm vi rút Dengue	139
1.4. Đáp ứng miễn dịch thu được với nhiễm vi rút Dengue	141
2. Cơ chế miễn dịch bệnh sinh của sốt xuất huyết dengue	143
2.1. Tăng cường phụ thuộc kháng thể - Antibody Dependent Enhancement (ADE)	143
2.2. In dấu kháng nguyên	144
2.3. Bão cytokine	145
2.4. So sánh nhiễm DENV tiên phát và thứ phát	145

1. Các kỹ thuật xét nghiệm	149
1.1. Các kỹ thuật phát hiện kháng nguyên và kháng thể	150
1.2. Phát hiện vật liệu di truyền RNA của vi rút Dengue bằng kỹ thuật real time RT-PCR	155
1.3. Nuôi cấy, phân lập vi rút	156
1.4. Giải trình tự gen	157
1.5. Xét nghiệm khác	158
1.6. Ý nghĩa lâm sàng các kỹ thuật phát hiện nhiễm vi rút Dengue	158
2. Đảm bảo chất lượng xét nghiệm	160
2.1. Đánh giá quy trình xét nghiệm	160
2.2. Nội kiểm tra chất lượng (Internal Quality Control - IQC)	161
2.3. Ngoại kiểm tra chất lượng (External Quality Assessment - EQA)	161
3. Các lưu ý khi thực hiện xét nghiệm	161
3.1. Trước xét nghiệm	161
3.2. Trong xét nghiệm	161

3.3. Sau xét nghiệm	162
3.4. Các lưu ý khác	162
3.5. Tuân thủ quy định	163
PHẦN III. LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ	165
SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE	
CHƯƠNG 9. BỆNH CẢNH LÂM SÀNG TRONG	169
BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE	
1. Diễn biến lâm sàng bệnh sốt xuất huyết dengue	169
1.1. Giai đoạn sốt	169
1.2. Giai đoạn nguy hiểm	170
1.3. Giai đoạn hồi phục	171
2. Phân loại lâm sàng sốt xuất huyết dengue theo mức độ nặng	171
2.1. Sốt xuất huyết dengue	172
2.2. Sốt xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo	172
2.3. Sốt xuất huyết dengue nặng	172
3. Một số yếu tố liên quan đến sốt xuất huyết dengue nặng	173
3.1. Tuổi của người bệnh	173
3.2. Típ huyết thanh vi rút Dengue	175
4. Các thể lâm sàng, biến chứng sốt xuất huyết dengue	176
4.1. Sốt xuất huyết dengue ở phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh	176
4.2. Sốt xuất huyết dengue ở trẻ nhũ nhi	180
4.3. Sốt xuất huyết dengue ở người cao tuổi	181
5. Một số cơ quan tổn thương trong bệnh sốt xuất huyết dengue	182
5.1. Tổn thương gan trong sốt xuất huyết dengue	182
5.2. Các biểu hiện thần kinh trong sốt xuất huyết dengue	184

CHƯƠNG 10. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

191

1. Chẩn đoán bệnh sốt xuất huyết dengue	191
1.1. Chẩn đoán lâm sàng	191
1.2. Chẩn đoán xác định	191
1.3. Chẩn đoán phân biệt	191
2. Điều trị sốt xuất huyết dengue	196
2.1. Sốt xuất huyết dengue	197
2.2. Sốt xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo	197
2.3. Điều trị sốt xuất huyết dengue nặng	198
3. Tiêu chuẩn cho người bệnh xuất viện	210

CHƯƠNG 11. BỆNH LÝ HỌC TRONG NHIỄM VI RÚT DENGUE

212

1. Tổn thương đại thể	213
2. Tổn thương mô bệnh học và xác định sự hiện diện của kháng nguyên DENV	214
2.1. Gan	215
2.2. Lách	217
2.3. Phổi	218
2.4. Thận	220
2.5. Tuyến thượng thận	221
2.6. Tổn thương tim	221
2.7. Tủy xương	222
2.8. Hệ thần kinh trung ương	223
2.9. Ruột	223
2.10. Hệ bạch huyết	223
2.11. Mạch máu và các tế bào máu	224
2.12. Da và ban xuất huyết	225

3. Tổn thương mô bệnh học sốt xuất huyết dengue tại nhau thai, thai nhi ở phụ nữ mang thai nhiễm DENV 226

- 3.1. Tình trạng nhau thai ở người mẹ nhiễm DENV 226
- 3.2. Tình trạng của thai nhi ở người mẹ nhiễm DENV 228

PHẦN IV. PHÒNG NGỪA VÀ KIỂM SOÁT SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE 235

CHƯƠNG 12. VẮC XIN PHÒNG SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE 237

1. Lịch sử phát triển vắc xin sốt xuất huyết dengue	237
1.1. Giai đoạn tiên phong và những nỗ lực ban đầu (1929 - những năm 1960)	237
1.2. Kỷ nguyên vắc xin sống giảm độc lực tứ giá (những năm 1970 - 2000)	238
1.3. Sự ra đời của công nghệ DNA tái tổ hợp và các vắc xin thế hệ mới (từ những năm 2000 đến nay)	239
2. Vắc xin được cấp phép hiện nay trên thế giới	240
2.1. Dengvaxia (CYD-TDV): Vắc xin sống giảm độc lực, tái tổ hợp sốt vàng - sốt xuất huyết	240
2.2. Qdenga (TAK-003): Vắc xin phòng sốt xuất huyết tứ giá sống giảm độc lực	241
3. Vắc xin đang trong giai đoạn nghiên cứu, phát triển	249
4. Các chiến lược tiêm chủng và cân nhắc đưa vắc xin phòng sốt xuất huyết vào chương trình tiêm chủng quốc gia	249
4.1. Nhóm tuổi sử dụng vắc xin Qdenga (TAK-003)	249
4.2. Lịch tiêm chủng và liều lượng	250
4.3. Chiến lược sàng lọc trước tiêm chủng và tình trạng huyết thanh học	250
4.4. Tiêm cùng với các vắc xin khác	250
4.5. Các cân nhắc về triển khai tiêm chủng và hậu cần	250
4.6. Truyền thông nguy cơ và sự tham gia của cộng đồng	252
4.7. Giám sát và cảnh giác dược	252

5. Các ưu tiên nghiên cứu và hướng đi trong tương lai	253
5.1. Xác định hiệu quả bảo vệ và các yếu tố liên quan của vắc xin	253
5.2. Đánh giá hiệu quả và độ an toàn lâu dài	253
5.3. Phát triển vắc xin thế hệ mới và các cách tiếp cận mới	253
5.4. Tối ưu hóa lịch tiêm chủng và chiến lược phân phối	253
5.5. Đánh giá hiệu quả chi phí và tác động kinh tế	253
5.6. Giám sát việc sử dụng vắc xin và cảnh giác dược	253
5.7. Tăng cường truyền thông nguy cơ và sự tham gia của cộng đồng	253

CHƯƠNG 13. THỰC HÀNH TIÊM CHỦNG VẮC XIN PHÒNG SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE **256**

1. Đối tượng, lịch tiêm và các nguyên tắc chung	256
1.1. Đối tượng tiêm chủng theo khuyến cáo	256
1.2. Tiêm chủng cho người trên 60 tuổi	259
2. Quy trình khám sàng lọc trước tiêm chủng đối với trẻ em và người lớn	260
2.1. Mục tiêu	260
2.2. Các bước khám sàng lọc	260
2.3. Đánh giá kết quả khám sàng lọc và chỉ định tiêm chủng	260
2.4. Tư vấn trước tiêm chủng	264
3. Liều lượng và cách tiêm	264
3.1. Liều lượng	264
3.2. Cách tiêm	264
4. Theo dõi sau tiêm chủng	265
4.1. Tại điểm tiêm chủng	265
4.2. Theo dõi tại nhà	265
4.3. Tác dụng không mong muốn	266

1. Nội dung giám sát	271
2. Giám sát thường xuyên	272
2.1. Địa điểm giám sát	272
2.2. Nội dung giám sát	272
2.3. Ưu điểm và hạn chế	274
3. Giám sát trọng điểm	275
3.1. Địa điểm giám sát	276
3.2. Nội dung giám sát	276
3.3. Ưu điểm và hạn chế	276
4. Giám sát dựa vào sự kiện (EBS)	277
4.1. Địa điểm giám sát EBS	278
4.2. Nội dung giám sát EBS	278
4.3. Ưu điểm và hạn chế	280
5. Giám sát véc tơ	281
6. Giám sát yếu tố môi trường và yếu tố xã hội	281
7. Giám sát cảnh báo dịch bệnh SXHD	281
7.1. Giám sát cảnh báo dịch bệnh sốt xuất huyết dengue	281
7.2. Nội dung giám sát cảnh báo SXHD	282
8. Dự báo dịch bệnh SXHD	284
8.1. Dự báo dựa vào phân tích dữ liệu lớn (Big Data)	284
8.2. Dự báo dựa vào các mô hình dự báo	286

CHƯƠNG 15. GIÁM SÁT VÀ KIỂM SOÁT VÉC TƠ

TRUYỀN BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

289

1. Giám sát véc tơ	289
1.1. Mục tiêu giám sát véc tơ	289
1.2. Phương pháp, công cụ giám sát véc tơ	289

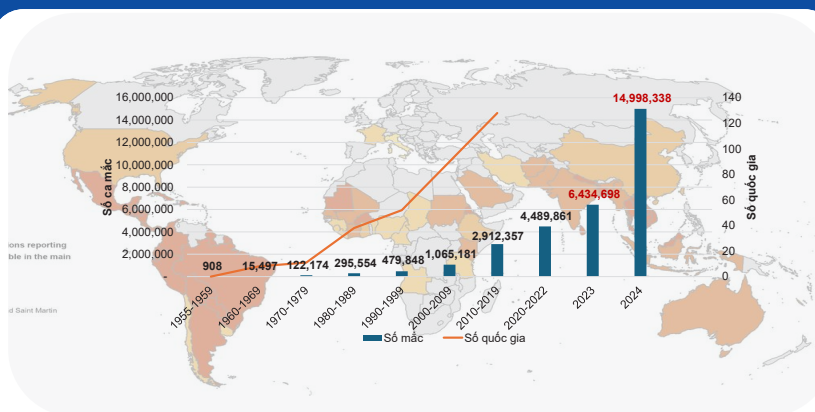
2. Kiểm soát véc tơ	298
2.1. Khái niệm kiểm soát véc tơ	298
2.2. Các biện pháp kiểm soát véc tơ khi chưa có dịch	298
2.3. Các biện pháp kiểm soát véc tơ khi có dịch xảy ra	314
2.4. Huy động cộng đồng và xã hội hóa phòng chống véc tơ truyền bệnh	316
3. Các thách thức, khó khăn trong hoạt động giám sát và kiểm soát véc tơ	319
3.1. Giám sát véc tơ	319
3.2. Kiểm soát véc tơ	319
CHƯƠNG 16. CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ TOÀN DIỆN SỐT XUẤT HUYẾT	323

1. Giải pháp chuyên môn	323
1.1. Công tác giám sát	323
1.2. Giảm nhập viện và giảm tử vong	325
1.3. Tăng cường năng lực xét nghiệm	326
1.4. Tiêm vắc xin phòng bệnh	327
2. Giải pháp chính sách và xã hội	327
2.1. Công tác lãnh đạo, chỉ đạo phòng chống dịch sốt xuất huyết dengue	327
2.2. Truyền thông, giáo dục cộng đồng	328
2.3. Nghiên cứu đổi mới sáng tạo, chuyển đổi số, tăng cường hợp tác quốc tế trong phòng chống dịch SXHD	328

PHẦN I

LỊCH SỬ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHỦ TRÌ PHẦN I:
GS. TS. PHAN TRỌNG LÂN



CHƯƠNG 1. LỊCH SỬ VÀ SỰ TÁI XUẤT HIỆN TRỞ THÀNH VẤN ĐỀ Y TẾ CÔNG CỘNG TOÀN CẦU

CHƯƠNG 2. DỊCH TỄ HỌC CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 3. MUỖI TRUYỀN BỆNH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI VI RÚT DENGUE

CHƯƠNG 4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUẢN THỂ VÉC TƠ TRONG SỰ LAN TRUYỀN CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 1. LỊCH SỬ VÀ SỰ TÁI XUẤT HIỆN TRỞ THÀNH VẤN ĐỀ Y TẾ CÔNG CỘNG TOÀN CẦU

TS. Hoàng Minh Đức, PGS. TS. Phạm Quang Thái

Sốt xuất huyết dengue (SXHD), một bệnh truyền nhiễm do vi rút Dengue với 4 típ huyết thanh (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4) lây truyền chủ yếu qua muỗi *Aedes*, không phải là một “căn bệnh cổ xưa” như đậu mùa hay dịch hạch. Những ghi chép y văn rõ ràng về nó chỉ thực sự xuất hiện từ cuối thế kỷ 18. Tuy nhiên, từ một căn bệnh “mới nổi”, Dengue đã nhanh chóng lan rộng và trở thành một trong những bệnh do *Arbovirus* (bệnh do véc tơ truyền) gây gánh nặng lớn nhất cho y tế toàn cầu ⁽¹⁾.

Trong bối cảnh lạc quan của những năm 1960, khi nhiều bệnh truyền nhiễm tưởng chừng đã bị khuất phục khổng chế, sự trỗi dậy của Dengue không nhận được nhiều sự chú ý. Nhưng thực tế đã chứng minh, vi rút không chỉ không biến mất mà còn trở lại mạnh mẽ hơn với các thể bệnh nặng như thể Dengue xuất huyết (DHF) và hội chứng sốc Dengue (DSS), đặc biệt ở khu vực Đông Nam Á ⁽²⁾.

Sự tái xuất hiện và bùng nổ của Dengue đã biến nó thành một vấn đề y tế công cộng toàn cầu cấp bách. Ước tính mỗi năm có khoảng 390 triệu người nhiễm vi rút Dengue, trong đó 96 triệu người có biểu hiện lâm sàng, dẫn đến hàng trăm ngàn ca bệnh nặng và hơn 20.000 trường hợp tử vong ^(3, 4). Gánh nặng bệnh tật và chi phí kinh tế do Dengue gây ra là rất lớn, đặc biệt đối với các quốc gia vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới.

Để đối phó hiệu quả với thách thức này, việc hiểu rõ lịch sử hình thành, các yếu tố thúc đẩy sự lan rộng và tái trỗi dậy của Dengue là vô cùng quan trọng. Như nhà dịch tễ học David Heymann đã nhấn mạnh, chúng ta học hỏi từ lịch sử khoa học để đối phó với hiện tại và tương lai. Chương này sẽ đi sâu vào lịch sử phức tạp của SXHD - từ những mô tả ban đầu, giai đoạn tưởng chừng đã được kiểm soát, đến sự tái xuất hiện đáng báo động và sự bùng nổ trên quy mô toàn cầu, nhằm cung cấp một cái nhìn toàn diện về hành trình của Dengue từ một căn bệnh ít được biết đến trở thành một vấn đề y tế toàn cầu.

1. Giai đoạn sơ khai và những mô tả đầu tiên

1.1. Nguồn gốc và thời điểm ghi nhận trường hợp bệnh đầu tiên

Mặc dù các ca bệnh “bona fide” (được xác thực rõ ràng) đầu tiên của SXHD được ghi nhận gần như đồng thời vào năm 1779 tại Batavia (nay là Jakarta, Indonesia) và Cairo (Ai Cập), và năm 1780 tại Philadelphia (Hoa Kỳ), nguồn gốc của vi rút Dengue được cho là từ một chu trình lây truyền trong rừng (sylvatic cycle) ở các loài linh trưởng không phải người tại châu Phi và Đông Nam Á ^(5, 6). Vi rút có thể đã âm thầm lây truyền lẻ tẻ sang người trong nhiều thế kỷ trước khi các hoạt động giao thương hàng hải và buôn bán nô lệ vào thế kỷ 18 tạo điều kiện cho cả vi rút và véc tơ chính của nó, muỗi *Aedes aegypti*, lan rộng ra các trung tâm đô thị ven biển trên toàn cầu

Vụ dịch tại Philadelphia năm 1780 được bác sĩ Benjamin Rush mô tả chi tiết với tên gọi “breakbone fever” (sốt gãy xương) do triệu chứng đau khớp và cơ dữ dội đặc trưng ⁽⁷⁾. Tên gọi “Dengue” được cho là có nguồn gốc từ cụm từ tiếng Swahili “Ki denga pepo”, mô tả một cơn co giật đột ngột do linh hồn ma quỷ gây ra, sau đó được người Tây Ban Nha chuyển ngữ thành “dengue”, mang nghĩa là điệu bộ hoặc sự khó tính, ám chỉ dáng đi cứng nhắc của người bệnh do đau đớn ⁽⁸⁾.

1.2. Những thách thức trong phát hiện và chẩn đoán phân biệt sốt xuất huyết dengue trong lịch sử ban đầu

Cho đến trước thế kỷ 20, việc nhận diện và phân biệt bệnh sốt xuất huyết với các bệnh sốt khác là một thách thức vô cùng lớn đối với các thầy thuốc. Những khó khăn xuất phát từ nhiều yếu tố, bao gồm sự tương đồng về triệu chứng lâm sàng với nhiều bệnh sốt khác, sự hạn chế về kiến thức khoa học và công nghệ chẩn đoán, cũng như sự thiếu hiểu biết về dịch tễ học và đặc điểm lây truyền của bệnh ⁽⁹⁾ (Chakraborty, 2008, tr. 9-10).

Sự trùng hợp về triệu chứng lâm sàng khiến cho việc chẩn đoán SXHD chỉ dựa vào lâm sàng, đặc biệt là trong giai đoạn sớm của bệnh, trở thành thách thức. Các thầy thuốc trong quá khứ, với những phương tiện chẩn đoán hạn chế, rất dễ nhầm lẫn SXHD với các bệnh sốt khác, dẫn đến việc bỏ sót hoặc chẩn đoán sai bệnh. Ví dụ, các triệu chứng ban đầu của SXHD như sốt cao đột ngột, đau đầu dữ dội, đau cơ và khớp, phát ban, buồn nôn và nôn có thể dễ dàng bị nhầm lẫn với cúm, sốt rét, sốt thương hàn, sốt vàng da, hoặc các bệnh nhiễm trùng do vi rút khác ⁽⁹⁾. Ngay cả đặc điểm sốt “lưng ngựa” (saddleback fever), tuy được mô tả là điển hình của SXHD, nhưng không phải lúc nào cũng xuất hiện và không đặc hiệu cho riêng bệnh này.

Trong giai đoạn này, kiến thức về vi rút học và dịch tễ học cũng rất sơ khai. Vi rút Dengue chưa được phân lập và xác định cho đến năm 1944 bởi Albert Sabin ⁽⁹⁾. Trước đó, các thầy thuốc chỉ có thể dựa vào các mô tả lâm sàng và dịch tễ học để nhận diện bệnh. Vi rút Dengue là căn nguyên gây bệnh, nhưng trong quá khứ, khái niệm về vi rút và vai trò của chúng trong bệnh truyền nhiễm còn chưa được hiểu rõ, khiến cho việc tìm kiếm các phương pháp chẩn đoán và điều trị đặc hiệu trở nên khó khăn ⁽⁹⁾. Thêm vào đó, các đặc điểm dịch tễ học của SXHD, như vai trò của muỗi *Aedes* trong lây truyền bệnh, sự tồn tại của nhiều típ huyết thanh vi rút, và các yếu tố nguy cơ bùng phát dịch, chưa được làm sáng tỏ trong giai đoạn đầu. Điều này hạn chế khả năng dự đoán và kiểm soát dịch bệnh, cũng như việc phân biệt SXHD với các bệnh lây truyền khác. Các xét nghiệm chẩn đoán SXHD đặc hiệu như ELISA, PCR cũng chưa xuất hiện, khiến cho việc chẩn đoán chủ yếu dựa vào chẩn đoán lâm sàng, hoặc các xét nghiệm không đặc hiệu ⁽⁹⁾.

Những khó khăn trong việc nhận diện và phân biệt SXHD trong lịch sử ban đầu đã dẫn đến nhiều hậu quả tiêu cực. Bệnh nhân SXHD có thể không được chẩn đoán đúng bệnh và không được điều trị hoặc chăm sóc phù hợp. Việc nhận diện bệnh không chính xác làm hạn chế khả năng giám sát

và kiểm soát dịch bệnh, khiến cho SXHD dễ dàng lan rộng và bùng phát thành dịch lớn. Dữ liệu về số ca bệnh, phân bố địa lý và diễn biến dịch tễ của SXHD trong quá khứ cũng bị hạn chế do những khó khăn trong chẩn đoán, nghiên cứu và xây dựng các chiến lược phòng chống bệnh hiệu quả.

1.3. Quá trình mở rộng phạm vi và các yếu tố thúc đẩy

Sự mở rộng phân bố của SXHD trong giai đoạn đầu là một quá trình phức tạp, chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau. Giao thương hàng hải, đô thị hóa, di cư và chiến tranh đã tạo điều kiện thuận lợi cho vi rút và véc tơ muỗi *Aedes aegypti* lan rộng ra toàn cầu. Việc hiểu rõ các yếu tố thúc đẩy sự lan rộng của bệnh là rất quan trọng để có thể dự đoán và ứng phó hiệu quả hơn với những thách thức mà SXHD đặt ra trong bối cảnh toàn cầu hóa và biến đổi khí hậu hiện nay ⁽⁹⁾.

Do sự hạn chế tự nhiên, sự lan rộng của SXHD có thể diễn ra chậm chạp và giới hạn trong phạm vi địa lý nhất định, chủ yếu là ở các khu vực nhiệt đới nơi vi rút và muỗi *Aedes* bản địa tồn tại. Do hạn chế về giao thương và di chuyển quốc tế, sự lan rộng của SXHD ra khỏi các khu vực rừng nhiệt đới có thể rất chậm. Các ghi chép sơ khai về bệnh tương tự SXHD ở Trung Quốc và vùng Caribe (thế kỷ 17) có thể chỉ là những trường hợp khu trú ⁽⁹⁾.

Từ thế kỷ 18 trở đi, sự lan rộng của SXHD bắt đầu tăng tốc và mở rộng phạm vi địa lý, trùng hợp với sự phát triển của giao thương quốc tế, đô thị hóa và các hoạt động di cư. Các yếu tố thúc đẩy chính bao gồm: Giao thương hàng hải và di chuyển quốc tế, với tàu thuyền và muỗi *Aedes aegypti* như “hành khách” trên tàu, tạo điều kiện cho vi rút và véc tơ lan rộng từ châu Phi sang châu Mỹ và châu Á; đô thị hóa và tăng mật độ dân số, đặc biệt là sự mở rộng của các khu ổ chuột và điều kiện sống kém vệ sinh ở các thành phố cảng, tạo ra môi trường sinh sản lý tưởng cho muỗi; các hoạt động di cư và chiến tranh, làm gia tăng sự di chuyển của người mang bệnh và làm suy yếu hệ thống y tế ⁽⁹⁾.

Sự bành trướng của SXHD trong thế kỷ 19 gắn liền với sự phát triển của tàu thuyền hơi nước và thương mại toàn cầu. Các thành phố cảng trở thành những điểm nóng, nơi muỗi *Aedes aegypti* dễ dàng sinh sản trong các dụng cụ chứa nước và lây truyền vi rút trong cộng đồng dân cư đông đúc. Đại dịch đầu tiên được ghi nhận đã quét qua vùng Caribe và miền Nam Hoa Kỳ vào những năm 1827-1828, sau đó các vụ dịch tiếp tục xảy ra theo chu kỳ ở các khu vực nhiệt đới và cận nhiệt đới trên khắp thế giới ⁽¹⁰⁾.

2. Giai đoạn tạm lắng và những nỗ lực kiểm soát (thế kỷ 20)

2.1. Sự suy giảm tạm thời của sốt xuất huyết dengue (đầu và giữa thế kỷ 20)

Trong những thập kỷ đầu và giữa thế kỷ 20, nhiều khu vực trên thế giới, đặc biệt là ở châu Mỹ, đã chứng kiến sự suy giảm tạm thời của SXHD ⁽⁹⁾. Sự suy giảm này không phải là sự biến mất hoàn toàn của bệnh, mà là một giai đoạn “lặng sóng tương đối” với tần suất và quy mô dịch bệnh giảm đi đáng kể so với giai đoạn trước. Một số yếu tố có thể đã góp phần vào sự suy giảm này ⁽⁹⁾:

Sau Thế chiến thứ hai, việc phát hiện ra thuốc trừ sâu DDT (dichlorodiphenyl-trichloroethane) đã tạo ra một cuộc cách mạng trong y tế công cộng. Với hiệu quả diệt muỗi vượt trội, DDT đã trở thành công cụ chính trong các chiến dịch toàn cầu nhằm diệt trừ véc tơ của các bệnh như sốt rét và sốt vàng.

Tổ chức Y tế Liên Mỹ (PAHO) đã phát động một chiến dịch quy mô lớn để diệt trừ *Aedes aegypti* trên toàn châu Mỹ. Bằng cách phun tồn lưu DDT trong nhà và loại bỏ các ổ bọ gậy, chiến dịch đã đạt được những thành công ngoạn mục. Đến năm 1972, *Aedes aegypti* đã bị loại trừ khỏi 19 quốc gia ở Trung và Nam Mỹ ⁽¹¹⁾. Thành công này đã gián tiếp làm cho các vụ dịch SXHD gần như biến mất khỏi khu vực trong nhiều năm, tạo ra một giai đoạn “lặng sóng” và sự lạc quan rằng bệnh có thể được kiểm soát hoàn toàn.

Cải thiện vệ sinh môi trường và điều kiện sống: Những tiến bộ trong công nghệ cấp nước sạch và xây dựng hệ thống vệ sinh, đặc biệt là ở các khu đô thị, đã giúp giảm sự phụ thuộc vào các vật chứa nước dự trữ trong nhà, một trong những ổ sinh sản chính của muỗi *Aedes aegypti* từ đó giảm mật độ muỗi. Các chương trình giáo dục y tế công cộng cũng đã giúp nâng cao nhận thức của người dân về SXHD, cách phòng bệnh và kiểm soát muỗi, từ đó thúc đẩy các biện pháp vệ sinh cá nhân và gia đình, giảm thiểu nguy cơ lây nhiễm bệnh ⁽⁹⁾.

Yếu tố dịch tễ tự nhiên: Chu kỳ dịch bệnh tự nhiên của SXHD, với giai đoạn bùng phát dịch xen kẽ với giai đoạn “lặng sóng”. Các yếu tố như sự thay đổi miễn dịch cộng đồng sau những đợt dịch lớn, sự biến đổi của vi rút, hoặc các yếu tố môi trường tự nhiên cũng có thể đã đóng vai trò trong việc điều hòa chu kỳ dịch bệnh góp phần vào sự suy giảm tạm thời này.

2.2. Những nỗ lực kiểm soát muỗi và vệ sinh môi trường

Những nỗ lực đáng kể trong kiểm soát muỗi và cải thiện vệ sinh môi trường đã được triển khai, đặc biệt là trong bối cảnh các chương trình loại trừ bệnh sốt vàng do muỗi *Aedes aegypti* được đẩy mạnh ⁽⁹⁾.

Kiểm soát muỗi bằng hóa chất trở thành biện pháp chủ đạo, với việc sử dụng DDT và các hóa chất diệt côn trùng khác ⁽⁹⁾. Phun DDT tồn lưu trong nhà, phun ULV (ultra-low volume) ngoài cộng đồng, và xử lý ấu trùng muỗi bằng dầu hoặc hóa chất được áp dụng rộng rãi. Vệ sinh môi trường và loại bỏ ổ chứa nước đọng cũng được chú trọng, với các chương trình tập trung vào việc loại bỏ các vật chứa nước đọng không cần thiết, khơi thông cống rãnh, và cải thiện hệ thống thu gom và xử lý rác thải. Các biện pháp kiểm dịch và kiểm soát biên giới cũng được tăng cường để ngăn chặn sự xâm nhập của muỗi và vi rút Dengue từ các khu vực dịch tễ.

2.3. Tiến bộ khoa học về vi rút Dengue

Giai đoạn này cũng chứng kiến những bước đột phá khoa học quan trọng. Năm 1906, Bancroft đã chứng minh vai trò của *Aedes aegypti* trong việc truyền bệnh ⁽¹²⁾. Đến những năm 1943-1944, Albert Sabin và các đồng nghiệp đã thành công trong việc phân lập vi rút Dengue, mở đường cho việc xác định sự tồn tại của các típ huyết thanh khác nhau ⁽¹³⁾. Đây là những

nền tảng thiết yếu cho việc nghiên cứu bệnh sinh và phát triển các biện pháp phòng chống sau này.

Tuy nhiên, ở giai đoạn này, những nỗ lực kiểm soát vẫn còn nhiều hạn chế và không bền vững. Sự kháng thuốc của muỗi đối với DDT và các hóa chất diệt côn trùng khác bắt đầu xuất hiện, làm giảm hiệu quả của các biện pháp kiểm soát muỗi bằng hóa chất ⁽⁹⁾. Tác động tiêu cực của DDT đến môi trường và sức khỏe con người cũng làm dấy lên những lo ngại về tính bền vững của các biện pháp kiểm soát hóa học. Thêm vào đó, sự suy giảm nguồn lực và ưu tiên dành cho các chương trình phòng chống SXHD, cùng với sự toàn cầu hóa và đô thị hóa tiếp tục gia tăng, đã tạo điều kiện cho SXHD tái xuất hiện và bùng nổ trở lại vào cuối thế kỷ 20 và đầu thế kỷ 21 ⁽⁹⁾.

3. Sự tái bùng phát trên quy mô toàn cầu (cuối thế kỷ 20 và thế kỷ 21)

3.1. Thời điểm và địa điểm bùng phát dịch trở lại

Sự lạc quan của giai đoạn trước đã không kéo dài. Do những lo ngại về tác động của DDT đến môi trường và sức khỏe con người, cùng với sự phát triển tính kháng thuốc của muỗi, việc sử dụng DDT đã bị hạn chế và sau đó bị cấm ở nhiều nơi. Các chương trình kiểm soát véc tơ quy mô lớn dần mất đi nguồn tài trợ và sự ưu tiên chính trị. Hậu quả là muỗi *Aedes aegypti* nhanh chóng tái xâm nhập và lan rộng trở lại những khu vực mà chúng đã bị loại trừ ⁽¹⁴⁾.

Khu vực Đông Nam Á, nơi vi rút Dengue vốn đã lưu hành, chứng kiến sự gia tăng đáng kể về số ca mắc và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Thái Lan, Philippines, Indonesia, Việt Nam và Malaysia là những quốc gia đầu tiên chịu ảnh hưởng nặng nề nhất. Dịch bệnh không chỉ gia tăng về số lượng mà còn mở rộng ra các khu vực nông thôn và vùng sâu vùng xa, nơi trước đây ít bị ảnh hưởng. Châu Mỹ La Tinh cũng nhanh chóng lan rộng và trở nên nghiêm trọng, với các quốc gia vùng Caribe, Trung Mỹ, Nam Mỹ, đặc biệt là Brazil, Venezuela, Colombia và Mexico, trở thành những điểm nóng dịch bệnh mới. Đáng chú ý, sự xuất hiện của thể dengue xuất huyết (DHF) và hội chứng sốc Dengue (DSS) ở châu Mỹ La Tinh, một khu vực trước đây chủ yếu ghi nhận các trường hợp SXHD cổ điển, đã làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của vấn đề ⁽⁹⁾. Châu Phi cũng ghi nhận sự gia tăng đáng lo ngại về số ca bệnh, với các đợt bùng phát dịch bệnh ở nhiều quốc gia ⁽¹⁵⁾. Đáng chú ý, SXHD không chỉ giới hạn ở các khu vực nhiệt đới truyền thống, mà còn lan rộng sang các khu vực mới nổi như châu Âu và Hoa Kỳ ^(16, 17).

3.2. Các yếu tố thúc đẩy sự tái xuất hiện và bùng nổ

Sự trở lại của SXHD không chỉ do sự thất bại của các chương trình kiểm soát véc tơ mà còn được thúc đẩy bởi một loạt các yếu tố kinh tế - xã hội và môi trường diễn ra mạnh mẽ vào cuối thế kỷ 20:

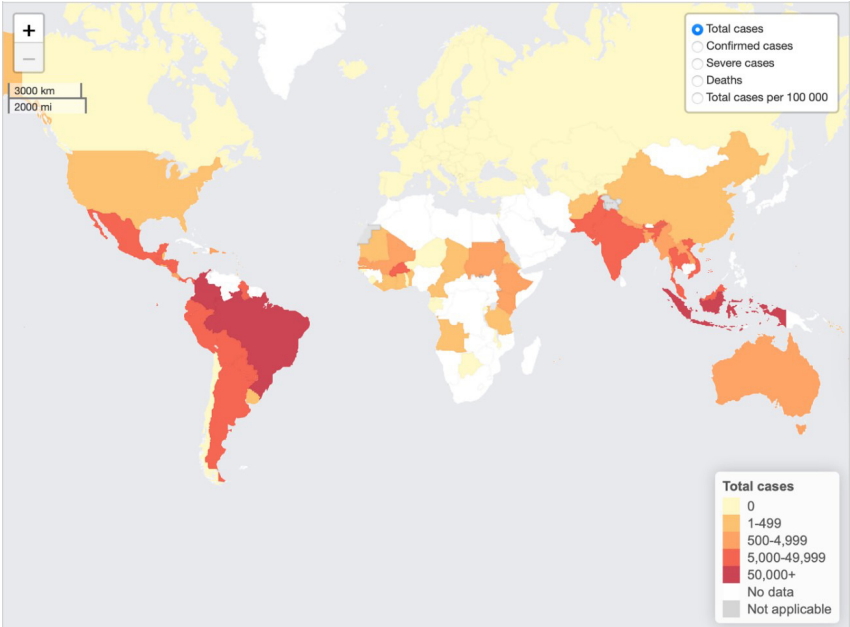
Toàn cầu hóa và di chuyển quốc tế, với sự tăng cường giao thương và du lịch, đã tạo điều kiện thuận lợi cho sự lây lan nhanh chóng của vi rút Dengue và véc tơ muỗi *Aedes aegypti* ⁽⁹⁾. Đô thị hóa nhanh chóng và không kiểm soát, đặc biệt là sự mở rộng của các khu ổ chuột và điều kiện sống kém vệ sinh ở các thành phố lớn, đã tạo ra môi trường sinh sống lý tưởng cho muỗi *Aedes aegypti*. Biến đổi khí hậu và các hiện tượng thời

tiết cực đoan như El Nino, với nhiệt độ tăng cao và lượng mưa bất thường, cũng làm gia tăng nguy cơ bùng phát dịch bệnh SXHD ^(16, 17). Suy giảm hiệu quả kiểm soát véc tơ muỗi do kháng thuốc trừ sâu và suy giảm nguồn lực, cùng với sự lưu hành của nhiều tip vi rút Dengue, cũng góp phần làm trầm trọng thêm tình hình dịch bệnh ⁽⁹⁾. Tình trạng nghèo đói, bất bình đẳng xã hội, hạn chế về giáo dục và nhận thức cũng làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh và tử vong do SXHD ⁽¹⁸⁾. Các vụ dịch DHF/DSS đầu tiên được ghi nhận ở Philippines và Thái Lan vào những năm 1950 và sau đó lan rộng khắp châu Á. Sự lưu hành đồng thời của nhiều tip huyết thanh là yếu tố chính dẫn đến sự gia tăng các ca bệnh nặng ^(2, 19).



Hình 1.1. Phân bố của các trường hợp SXHD theo vị trí địa lý năm 2011 ⁽²⁰⁾

3.3. Tình hình dịch tễ hiện tại trên toàn cầu



Hình 1.2. Tình hình SXHD trên toàn cầu năm 2024 thống kê bởi WHO ⁽²¹⁾

Tình hình dịch SXHD hiện nay trên toàn cầu đang ở mức báo động, với những con số thống kê và xu hướng dịch tễ đáng lo ngại ^(16-18, 22). Chỉ tính riêng năm 2024, số mắc và tử vong cao nhất trong những năm gần đây. Số trường hợp ghi nhận trong hệ thống y tế là 14.998.338, trong đó có 54.966 trường hợp nặng và 11.687 tử vong ⁽²¹⁾. Số mắc cao nhất ghi nhận tại châu Mỹ La Tinh với hàng triệu ca mắc và hàng ngàn ca tử vong. Các khu vực khác như Đông Nam Á, Tây Thái Bình Dương và châu Phi cũng chứng kiến sự gia tăng đáng kể về số ca bệnh (Hình 1.1). Xu hướng dịch tễ cho thấy dịch bệnh do SXHD đang ngày càng trở nên nghiêm trọng hơn, dịch bệnh xảy ra thường xuyên hơn, quy mô lớn hơn và lan rộng ra nhiều khu vực mới. Gánh nặng y tế và kinh tế do SXHD gây ra ngày càng gia tăng, với hệ thống y tế ở nhiều quốc gia phải chịu áp lực lớn và thiệt hại kinh tế do mất năng suất lao động và ảnh hưởng đến du lịch và thương mại ^(17, 22).

Bệnh SXHD cũng đã có mặt ở châu Âu và được Trung tâm Kiểm soát dịch bệnh châu Âu và các cơ quan y tế công cộng của Liên minh Châu Âu (EU) coi là một mối đe dọa mới nổi muỗi *Aedes* đã được tìm thấy trong khu vực, dẫn đến các đợt bùng phát và tính đến các chính sách y tế công cộng trên toàn EU ⁽²³⁾.

Bảng 1.1. Lịch sử phát hiện vi rút Dengue và diễn biến một số đợt dịch lớn

Thời gian	Sự kiện chính	Diễn biến dịch bệnh
265-420 AD	Triệu chứng giống SXHD được ghi nhận lần đầu trong sử sách Trung Quốc (thời nhà Tấn), mô tả như "sốt gãy xương" (break-bone fever).	Chưa xác định vi rút, chỉ là triệu chứng lan truyền theo mùa ở vùng nhiệt đới.
1779-1780	Dịch đầu tiên được ghi nhận chính thức ở Cairo (Ai Cập), Jakarta (Indonesia) và Philadelphia (Mỹ).	Dịch bùng phát đồng thời ở 3 châu lục, với hàng nghìn ca, chủ yếu do muỗi <i>Aedes</i> truyền.
1906-1943	Vi rút Dengue được xác định: Năm 1906, các nhà khoa học nhận ra đây là bệnh do vi rút; năm 1943, Albert Sabin phân cô lập vi rút thành công.	Dịch nhỏ lẻ ở châu Á và châu Phi; nhận diện 4 tip huyết thanh serotype (DENV-1 đến DENV-4).
Những năm 1950	Phát hiện thể nặng Dengue xuất huyết (DHF) lần đầu ở Philippines và Thái Lan (1953-1954).	Dịch nghiêm trọng với tỉ lệ tử vong cao (lên đến 20% ở trẻ em); đánh dấu sự chuyển biến từ sốt thông thường sang dạng nặng.

PHẦN I

PHẦN II

PHẦN III

PHẦN IV

Thời gian	Sự kiện chính	Diễn biến dịch bệnh
Những năm 1970 đến những năm 1980	Vi rút lan rộng sang châu Mỹ La Tinh qua du lịch và thương mại; DENV-2 gây dịch lớn ở Cuba (1981, > 300.000 ca).	Số ca toàn cầu tăng vọt; WHO công nhận là vấn đề y tế toàn cầu.
Những năm 1990	Dịch lớn ở châu Á: Ấn Độ (1996, > 10.000 ca), Việt Nam và Indonesia. Vi rút DENV-3 nổi lên.	> 500 triệu người dân số nguy cơ; các nước nhiệt đới đô thị hóa nhanh làm bùng nổ dịch.
2000-2010	Dịch toàn cầu hóa: Brazil (2002, > 800.000 ca), Singapore (2005, đỉnh điểm). Vắc xin đầu tiên thử nghiệm.	Số ca báo cáo tăng từ 500.000 (2000) lên > 2 triệu/năm; biến đổi khí hậu thúc đẩy muỗi <i>Aedes</i> lan rộng.
2010-2020	Dịch lớn nhất lịch sử: Ấn Độ (2019, > 200.000 ca), Brazil và Philippines. Vắc xin Dengvaxia được phê duyệt (2015) nhưng có hạn chế.	> 5 triệu ca/năm; đại dịch COVID-19 làm gián đoạn kiểm soát, dẫn đến bùng phát thứ cấp.
2021 đến nay (2025)	Tăng gấp đôi ca bệnh: > 7 triệu ca toàn cầu năm 2024 (theo WHO). Dịch nặng ở châu Á (Việt Nam, Ấn Độ), châu Mỹ (Brazil) và châu Phi.	Ảnh hưởng bởi El Nino, đô thị hóa và du lịch; tỉ lệ tử vong giảm nhờ chẩn đoán sớm, nhưng vẫn > 20.000 ca nặng/năm. Dự báo tiếp tục tăng do biến đổi khí hậu.

* Tổng hợp từ các nguồn (15, 20, 22)

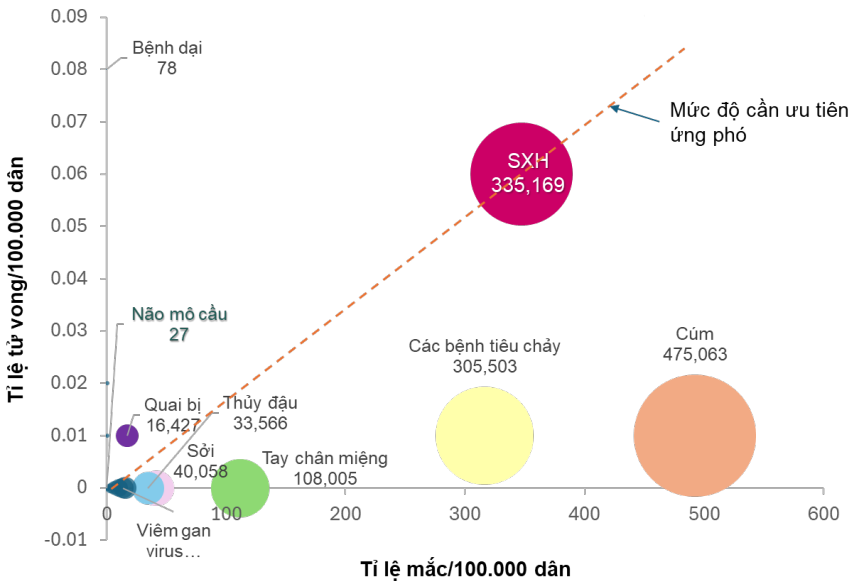
4. Lịch sử phát hiện và diễn biến sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam

Tại Việt Nam, các trường hợp giống SXHD đã được các bác sĩ người Pháp ghi nhận từ đầu thế kỷ 20. Tuy nhiên, vụ dịch sốt xuất huyết (với các ca bệnh nặng và tử vong) đầu tiên được ghi nhận chính thức là vào năm 1959 tại Hà Nội. Trong những năm 1960, dịch bắt đầu lan rộng ra các tỉnh miền Nam và trở thành một vấn đề y tế công cộng nghiêm trọng, đặc biệt ở trẻ em (Báo cáo của Viện Pasteur Sài Gòn, 1960-1970).

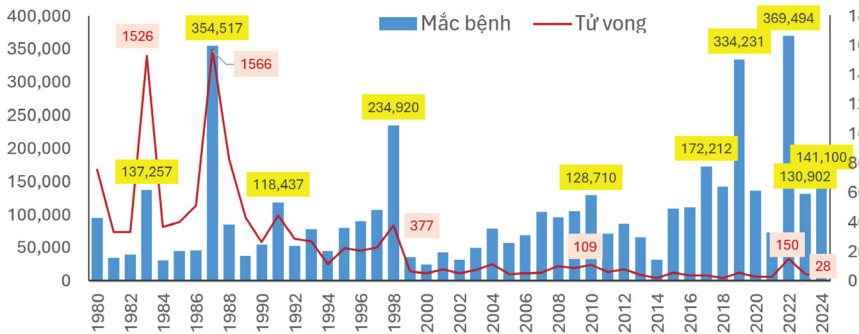
Từ những năm 1980, SXHD đã bùng nổ trên quy mô toàn quốc. Việt Nam đã trải qua nhiều đợt dịch lớn với chu kỳ khoảng 3-5 năm, đỉnh điểm là các năm 1987, 1998, 2009, 2017, gần đây nhất là 2019 và 2022, với số ca mắc vượt ngưỡng 300.000 mỗi năm. Hiện tại, cả bốn típ huyết thanh DENV đều lưu hành tại Việt Nam, dịch bệnh không còn chỉ tập trung ở khu vực miền Nam mà đã lan rộng và gây ra các vụ dịch lớn ở cả miền Trung, Tây Nguyên và miền Bắc (Bộ Y tế, Báo cáo hằng năm).

Sự lan rộng và bùng nổ dịch bệnh SXHD ở Việt Nam được thúc đẩy bởi nhiều yếu tố, bao gồm đô thị hóa, tăng mật độ dân số, thay đổi cơ cấu kinh tế và xã hội, biến đổi khí hậu và hạn chế trong kiểm soát véc tơ⁽²⁴⁾. Kết quả thống kê y tế giai đoạn 2019-2020 cho thấy SXHD có tỉ lệ mắc 335,169/100.000 dân chỉ sau cúm (Hình 1.3). Còn tỉ lệ tử vong trong cộng đồng lên tới 0,06/100.000 dân chỉ sau bệnh dại mặc dù số lượng tử vong do SXHD được ghi nhận thấp hơn số thực tế⁽²⁵⁾.

Thống kê các bệnh nhiễm 2019



Hình 1.3. Thống kê các bệnh truyền nhiễm theo niên giám 2019-2020⁽²⁵⁾.



Hình 1.4. Tỉ lệ mắc và tử vong do SXHD tại Việt Nam⁽²⁵⁾

Tỉ lệ tử vong do SXHD tại Việt Nam khá thấp so với thế giới nhưng với số mắc cao liên tục trong những năm gần đây (Hình 1.4), số tử vong thực tế cũng không hề nhỏ như đã so sánh trong hình 1.3. Tuy nhiên, Việt Nam có cơ hội để cải thiện công tác phòng chống SXHD trong tương lai, nhờ vào những tiến bộ khoa học và công nghệ, sự hợp tác quốc tế, sự tham gia tích cực của cộng đồng và vắc xin phòng bệnh.

5. Thách thức và cơ hội trong tương lai

5.1. Những thách thức trong kiểm soát và phòng ngừa Dengue

Cuộc chiến chống lại SXHD trong tương lai sẽ còn nhiều thách thức, bao gồm sự phức tạp của dịch tễ học SXHD với nhiều tip vi rút và véc tơ đa dạng, kháng thuốc của muỗi đối với hóa chất diệt côn trùng, hạn chế về tiếp cận với vắc xin phòng SXHD hiệu quả và tình trạng do dự vắc xin trong cộng đồng ⁽¹⁸⁾. Thêm vào đó, thay đổi hành vi cộng đồng và nâng cao nhận thức về phòng bệnh là một quá trình lâu dài và khó khăn. Nguồn lực hạn chế và sự cạnh tranh về ưu tiên y tế công cộng cũng là những rào cản lớn. Biến đổi khí hậu và các yếu tố môi trường như đô thị hóa nhanh chóng không kiểm soát cũng làm gia tăng thêm những thách thức trong kiểm soát và phòng ngừa SXHD ^(16, 17).

5.2. Cơ hội và hướng đi tiềm năng

Tuy đối mặt với nhiều thách thức, nhưng cuộc chiến chống lại dịch bệnh SXHD cũng đang mở ra những cơ hội và hướng đi tiềm năng, nhờ vào những tiến bộ khoa học, công nghệ và sự hợp tác quốc tế. Nghiên cứu và phát triển vắc xin mới vẫn là một ưu tiên hàng đầu, với mục tiêu chứng minh hiệu quả của vắc xin tử giá thể hệ mới, cũng như tiếp tục nghiên cứu những vắc xin phòng SXHD có hiệu quả bảo vệ cao hơn, an toàn hơn. Các phương pháp kiểm soát véc tơ mới như sử dụng Wolbachia, muỗi biến đổi gen, biện pháp sinh học cũng đang được nghiên cứu và triển khai một cách hiệu quả và bền vững. Ứng dụng công nghệ thông tin và truyền thông, kết hợp với phân tích dữ liệu lớn (big data), trí tuệ nhân tạo (AI), sử dụng máy tính để phân tích các dữ liệu và đưa ra các dự đoán, quyết định (machine learning), hệ thống thông tin địa lý (GIS) và bản đồ dịch tễ, có thể giúp cải thiện hệ thống giám sát dịch bệnh, dự báo dịch và phát triển các công cụ phòng chống dịch hiệu quả hơn ⁽¹⁵⁾. Tăng cường hợp tác quốc tế trong nghiên cứu, chia sẻ thông tin, kinh nghiệm và hỗ trợ các quốc gia đang phát triển về nguồn lực cũng là những hướng đi quan trọng. Giáo dục y tế công cộng và nâng cao nhận thức cộng đồng, khuyến khích sự tham gia tích cực của cộng đồng vào các hoạt động phòng chống dịch, đặc biệt là kiểm soát muỗi và đảm bảo tiếp cận y tế công bằng và hiệu quả cho mọi người dân cũng đóng vai trò then chốt trong cuộc chiến chống lại SXHD ⁽²²⁾.

Kết luận

Trong suốt hành trình dài theo dõi dịch bệnh SXHD, từ những phát hiện ban đầu, qua giai đoạn tưởng chừng như đã được kiểm soát, đến sự tái xuất hiện đáng lo ngại và bùng phát trên quy mô toàn cầu đã cho thấy xu hướng đáng lo ngại của dịch bệnh do các tip DENV. Lịch sử phức tạp của bệnh SXHD cũng cho thấy đây không chỉ là một vấn đề y tế đơn thuần, mà còn là một vấn đề kinh tế, xã hội và môi trường, chịu ảnh hưởng sâu sắc bởi các yếu tố toàn cầu hóa, đô thị hóa, biến đổi khí hậu và hành vi con người. Mặc dù đã có những nỗ lực trong kiểm soát và phòng ngừa, SXHD vẫn tiếp tục là một thách thức y tế công cộng và ngày càng gia tăng, đặc biệt là ở các quốc gia đang phát triển. Tuy nhiên, những tiến bộ khoa học trong nghiên cứu vắc xin, các phương pháp kiểm soát véc tơ mới, ứng dụng công nghệ

và dữ liệu lớn, cùng với sự hợp tác quốc tế và nỗ lực của cộng đồng, đang mở ra những cơ hội mới để đối phó hiệu quả hơn với SXHD. Lịch sử cũng dạy cho chúng ta những bài học quý giá về tầm quan trọng của việc hiểu rõ dịch tễ học, tăng cường hệ thống giám sát, đầu tư vào nghiên cứu và phát triển và đặc biệt là sự tham gia chủ động của cộng đồng trong phòng chống dịch bệnh. Chỉ có sự chung tay của tất cả các bên liên quan, từ Chính phủ, tổ chức quốc tế, cộng đồng khoa học, đến mỗi cá nhân, chúng ta có thể biến thách thức thành cơ hội, SXHD không còn là một vấn đề y tế nan giải, mà trở thành một bệnh có thể kiểm soát và đẩy lùi.

Tài liệu tham khảo

1. Gubler DJ. Dengue. The arboviruses: Epidemiology and ecology. 2: CRC Press; 1988.
2. Halstead SB. Dengue haemorrhagic fever--a public health problem and a field for research. Bull World Health Organ. 1980;58(1):1-21.
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-7.
4. WHO. Dengue 2023 [updated 21/08/2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
5. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? J Hist Med Allied Sci. 1971;26(3):243-62.
6. Gubler DJK, G., editor. Dengue and dengue hemorrhagic fever. 1st ed. Wallingford, UK: CAB International; 1997.
7. Rush B. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. Philadelphia 1974.
8. Christie J. On Epidemics of Dengue Fever: Their Diffusion and Etiology. Glasgow Med J. 1881;16(3):161-76.
9. Chakraborty T, Babcock H. Dengue fever and other hemorrhagic viruses. New York, NY: Chelsea House; 2008. 102 p. p.
10. Ehrenkranz NJ, Waterman, S. H. The history of dengue in the United States and its possessions. Dengue Bulletin. 1993;17:33-42.
11. Soper FL. The elimination of urban yellow fever in the Americas through the eradication of Aedes aegypti. Am J Public Health Nations Health. 1963;53(1):7-16.
12. Bancroft TL. On the etiology of dengue fever. The Australian Medical Gazette. 1906;25:17-23.
13. Sabin AB, Schlesinger RW. Production of Immunity to Dengue with Virus Modified by Propagation in Mice. Science. 1945;101(2634):640-2.
14. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11(3):480-96.
15. WHO. Dengue - Global situation 2024 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>].
16. WHO. Disease outbreak news: Dengue- Global Situation 2024 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>].
17. Reuters. Record dengue outbreak in Americas kills 7,700 this year, PAHO says. 2024 [Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/record-dengue-outbreak-americas-kills-7700-this-year-paho-says-2024-12-10>].
18. El Pais. El dengue rompe el récord histórico en América con más de 12,6 millones de casos en 2024 2024 [Available from: <https://elpais.com/mexico/2024-12-11/el-dengue-rompe-el-record-historico-en-america-con-mas-de-126-millones-de-casos-en-2024.html>].
19. Guzman MG, Harris E. Dengue. The Lancet. 2015;385(9966):453-65.
20. Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. Clin Epidemiol. 2013;5:299-309.
21. WHO. Epidemiological Bulletin. In: Region WS-EA, editor. 2025.
22. CDC. Dengue on the Rise- Get the Facts 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/stories/dengue-on-the-rise-get-the-facts.html>].
23. Silva NM, Santos NC, Martins IC. Dengue and Zika Viruses: Epidemiological History, Potential Therapies, and Promising Vaccines. Trop Med Infect Dis. 2020;5(4).
24. Đông NT. Thực trạng sốt xuất huyết Dengue tại tỉnh Khánh Hòa và tính khả thi, tính chính xác của hệ thống dự báo dựa vào vệ tinh: Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương; 2023.
25. Niên giám thống kê y tế 2019-2020 [Internet]. Available from: <https://moh.gov.vn/documents/20182/0/6.19-2989315248770062.xlsx/35a0bfc3-0136-4aeb-be1b-8ad1caf75756?version=1.0>.

CHƯƠNG 2. DỊCH TỄ HỌC CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

TS. Viên Chính Chiến, ThS. Lương Chấn Quang

Nối tiếp dòng chảy lịch sử được trình bày ở Chương 1, từ một căn bệnh tương đối khu trú, SXHD đã trở dậy mạnh mẽ để trở thành một trong những thách thức y tế công cộng mang tính toàn cầu của thế kỷ 21. Sự bùng phát và lan rộng này không phải là ngẫu nhiên, mà được thúc đẩy bởi mối liên quan phức tạp các yếu tố về sinh học, môi trường và xã hội.

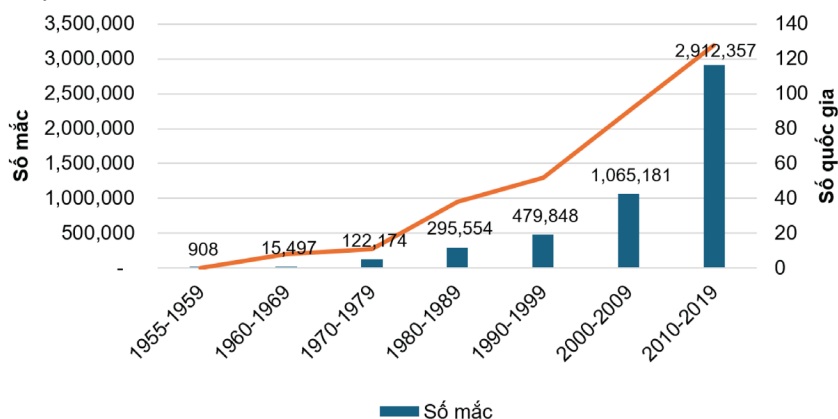
Để xây dựng các chiến lược phòng chống hiệu quả, việc hiểu rõ toàn cảnh dịch tễ học hiện đại của SXHD là yêu cầu tiên quyết. Chương này sẽ đi sâu phân tích bức tranh đó, bắt đầu từ quy mô và gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới và tại Việt Nam, sau đó làm rõ các yếu tố cốt lõi trong chu trình lây truyền bao gồm tác nhân gây bệnh (vi rút Dengue) và véc tơ trung gian (muỗi *Aedes*). Cuối cùng, chương sẽ mô tả chi tiết các đặc điểm phân bố của dịch bệnh theo thời gian, không gian, con người và các yếu tố nguy cơ chính đang định hình nên xu hướng dịch tễ hiện nay.

1. Thực trạng và gánh nặng bệnh tật

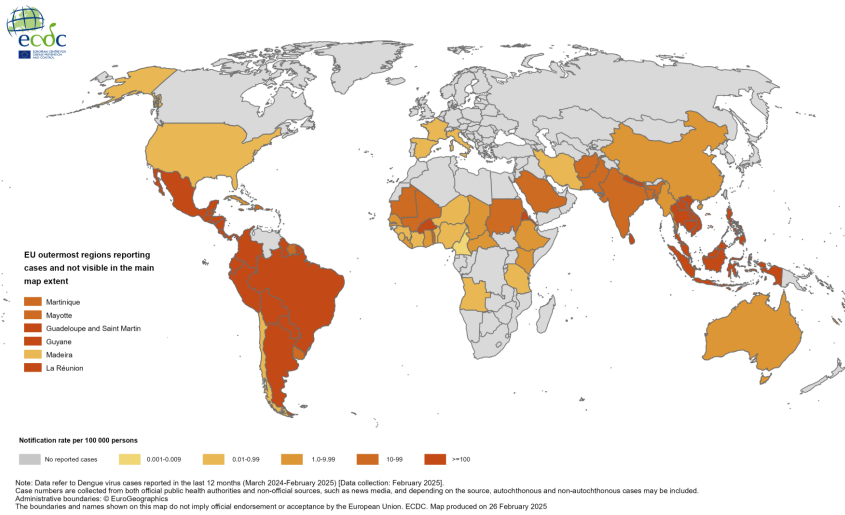
1.1. Trên thế giới

Bệnh SXHD, một bệnh do muỗi truyền, đã trở thành mối đe dọa ngày càng gia tăng trong nhiều thập kỷ. Ước tính có 3,9 tỷ người nằm trong vùng có nguy cơ nhiễm vi rút Dengue, với khoảng 390 triệu ca nhiễm mỗi năm, trong đó 96 triệu ca có dấu hiệu lâm sàng ^(1, 2). Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã xếp SXHD vào 1 trong 10 mối đe dọa y tế công cộng toàn cầu năm 2019 và đến tháng 12/2023 đã đánh giá nguy cơ toàn cầu của bệnh ở mức độ phản ứng khẩn cấp cấp độ 3 ^(3, 4).

Số ca mắc SXHD trên toàn thế giới đã tăng rất nhanh trong những thập kỷ qua. Nếu như năm 2000, WHO ghi nhận 505.430 trường hợp, thì đến năm 2019 con số này đã tăng lên 5,2 triệu ca. Đặc biệt, năm 2024 ghi nhận sự gia tăng đột biến với gần 15 triệu ca trên toàn cầu, xuất hiện ở tất cả các khu vực của WHO.



Hình 2.1. Diễn tiến số mắc SXHD trung bình năm và số quốc gia báo cáo mỗi 10 năm từ năm 1955 đến 2019 ⁽⁵⁾



Hình 2.2. Tỷ lệ mắc bệnh SXHD trên 100.000 dân của thế giới năm 2024 ⁽⁶⁾

SXHD hiện lưu hành ở hơn 100 quốc gia. Các khu vực Nam Mỹ và châu Á - Thái Bình Dương bị ảnh hưởng nghiêm trọng nhất, trong đó châu Á chiếm hơn 70% gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Năm 2024 đánh dấu sự bùng phát lịch sử ở khu vực châu Mỹ (chiếm hơn 90% số ca toàn cầu) và sự lan rộng đến những khu vực mới ở châu Âu và Trung Đông.

Khu vực châu Phi có bằng chứng cho thấy có lưu hành *Arbovirus*, tuy nhiên do hạn chế về hệ thống giám sát và nguồn lực phòng thí nghiệm nên chưa có dữ liệu đầy đủ và chính xác. Có những báo cáo về việc phát hiện sự tồn tại vi rút Dengue tại một số địa phương, cũng như trong số những người du lịch trở về từ các quốc gia châu Phi. Mặc dù SXHD có thể không phải là vấn đề y tế công cộng trầm trọng như sốt rét và HIV/AIDS, sự gia tăng tần suất và mức nghiêm trọng của dịch SXHD trên thế giới cũng cảnh báo mối nguy cơ của dịch bệnh với châu lục này. Năm 2024, 13 quốc gia đang có sự lây truyền mạnh của vi rút Dengue gồm Benin, Burkina Faso, Cape Verde, Côte d'Ivoire, Ethiopia, Kenya, Mali, Mauritania, Mauritius, Niger, São Tomé và Príncipe, Senegal và Seychelles. Tổng cộng có 157.000 trường hợp SXHD (40.457 trường hợp được xác nhận; 1.856 trường hợp nghiêm trọng) và 140 trường hợp tử vong, đã được báo cáo từ 39 quốc gia.

Khu vực châu Mỹ, SXHD gây ra các đợt dịch theo chu kỳ từ 3 đến 5 năm. Qua chiến dịch diệt muỗi *Aedes aegypti* trong thập niên 60-70 của thế kỷ 20, SXHD ở châu Mỹ đã từng bước giảm mạnh do đường lây truyền bị cắt đứt. Tuy nhiên, hoạt động giám sát và kiểm soát véc tơ không được duy trì khiến dịch bệnh SXHD quay trở lại. Năm 2024, đã có 13.061.102 trường hợp SXHD và 8.323 trường hợp tử vong được báo cáo. Số mắc trong năm 2024 cao gấp 3 lần so với năm 2023. Brazil là quốc gia có số mắc cao nhất, với 10.263.953 trường hợp, tiếp theo là Argentina (581.559 ca), Mexico (558.846 ca) và Colombia (320.982 ca). Nhiều quốc gia ở bán cầu Bắc châu Mỹ đã ghi nhận số lượng đáng kể ca SXHD dù chưa phải là vùng lưu hành dịch bệnh cao.

Khu vực Đông Địa Trung Hải tiếp tục ghi nhận các đợt bùng phát dịch SXHD. Muỗi *Aedes* đã được xác định ở hầu hết các quốc gia trong khu vực. Nội chiến và xung đột vũ trang tại khu vực này đã ảnh hưởng mạnh đến hệ thống giám sát, báo cáo bệnh và chia sẻ dữ liệu. Do đó, dữ liệu SXHD tại khu vực thường được ghi nhận thông qua báo cáo dịch hoặc bài báo công bố.

Khu vực Châu Âu hiện không ghi nhận dịch SXHD. Các trường hợp được báo cáo chủ yếu liên quan đến du lịch. Tuy nhiên, đã xuất hiện các ca rải rác và một số đợt dịch từ năm 2010 tại năm quốc gia gồm Croatia, Pháp, Ý, Bồ Đào Nha (Madeira) và Tây Ban Nha. Năm 2024, ghi nhận 1.599 ca, trong đó có 64 ca xác định và 4 ca tử vong, trong đó Đảo Reunion (thuộc Pháp) ghi nhận nhiều nhất với 1.227 ca, tiếp theo là Ý với 213 ca. Năng lực xét nghiệm SXHD còn hạn chế ở nhiều quốc gia, và hầu hết các trường hợp có khả năng là nhiễm lần đầu, triệu chứng nhẹ nên không đến khám, vì vậy số mắc SXHD có thể báo cáo thấp hơn thực tế.

Khu vực châu Á - Thái Bình Dương, bao gồm khu vực Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương của WHO, nằm hoàn toàn trong môi trường thuận lợi cho sự lây truyền bệnh. Các quốc gia của khu vực này đều ghi nhận ca bệnh SXHD. Có thể chia khu vực thành những vùng khí hậu riêng biệt với nguy cơ lây lan SXHD khác nhau. Vùng xích đạo và nhiệt đới gió mùa là vùng lưu hành dịch, nơi muỗi *Aedes aegypti* hiện diện cả ở đô thị lẫn nông thôn, nơi lưu hành cùng lúc nhiều tip vi rút Dengue và nơi SXHD là nguyên nhân hàng đầu khiến trẻ em nhập viện và tử vong. Vùng khí hậu khô và ẩm với nhiều tip vi rút Dengue cùng lưu hành đã xảy ra hiện tượng chu kỳ dịch thu ngắn lại và địa bàn SXHD mở rộng ra. Vùng chân núi Himalaya, khí hậu lạnh và khô cũng đã ghi nhận lây lan gây dịch. Vùng các quần đảo Thái Bình Dương, khí hậu nóng ẩm của vùng biển. Hằng năm khu vực này tiếp tục phải đối mặt với gánh nặng lớn về bệnh SXHD, trong đó có Việt Nam. Kể từ sau đại dịch năm 1998, SXHD đã quay lại thường xuyên hơn ở khu vực này. Từ những quốc gia lưu hành dịch, SXHD đang mở rộng đến những vùng địa lý mới, lan sang các quốc gia khác trong và ngoài khu vực, và gây tử vong cao vào những giai đoạn đầu của dịch. Năm 2024, Indonesia đã trải qua đợt dịch lớn, với khoảng 250.000 trường hợp được xác nhận và 1.418 người tử vong. Các quốc gia ghi nhận số ca mắc cao khác như Ấn Độ 215.066 ca, Malaysia 122.423 ca, Việt Nam 108.433 ca, Thái Lan 104.681 ca, Bangladesh 101.214 ca.

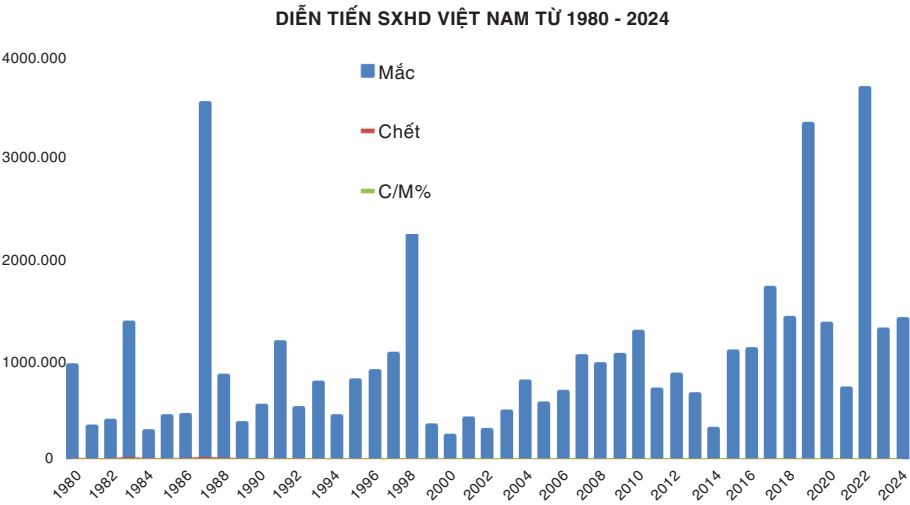
Trong vài năm qua, không có đợt bùng phát lớn nào được báo cáo từ các quốc gia/vùng lãnh thổ ở Thái Bình Dương (PICs), tuy nhiên, vào năm 2024, đã có các đợt bùng phát được báo cáo ở Fiji (6.238 ca), Samoa (473 ca), Polynésie thuộc Pháp (147 ca).

Theo ghi nhận của WHO, các đợt dịch SXHD theo mùa kéo dài hơn với quy mô và phạm vi địa lý ngày càng tăng. Tuy nhiên, số mắc được báo cáo thấp hơn thực tế rất nhiều. Phần lớn các ca mắc là không có triệu chứng hoặc nhẹ và tự điều trị tại nhà nên không được báo cáo. Nhiều trường hợp được chẩn đoán nhầm là các bệnh sốt khác ⁽⁷⁾.

Gánh nặng bệnh tật theo các báo cáo không hoàn toàn chính xác do việc báo cáo sốt, báo cáo ca bệnh lâm sàng, dựa trên hội chứng như một bệnh giống sốt xuất huyết. Gánh nặng bệnh tật khi so sánh giữa các quốc gia gặp nhiều khó khăn do định nghĩa ca bệnh khác nhau. Có nơi chỉ báo cáo các trường hợp nhập viện, có nơi chỉ báo cáo ca bệnh xét nghiệm khẳng định.

Số ca tử vong được báo cáo do SXHD cũng không đồng nhất giữa các quốc gia. Do đó, tỉ lệ tử vong ở quốc gia và khu vực có thể không đồng nhất.

1.2. Tại Việt Nam

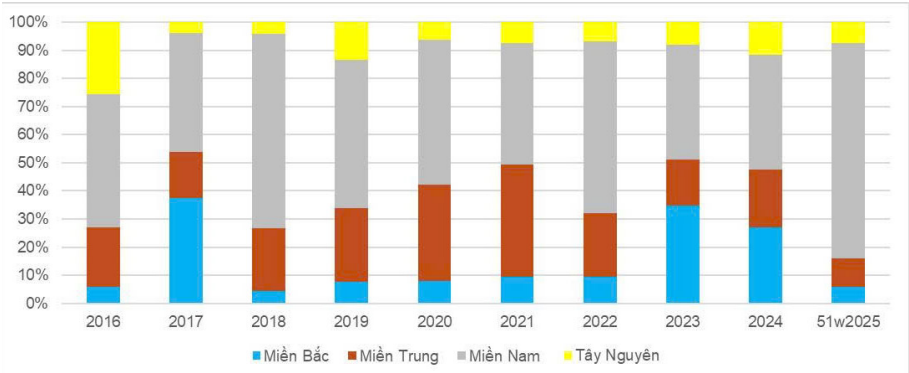


Hình 2.3. Diễn tiến sốt xuất huyết từ năm 1980 đến năm 2024 tại Việt Nam ⁽⁸⁾

Tại Việt Nam, SXHD là bệnh lưu hành nặng với trung bình khoảng 150.000 ca/năm. Số ca mắc dao động lớn giữa các năm, từ 25.000 ca (năm 2000) lên đến hơn 300.000 ca trong những năm dịch lớn. Việt Nam đã trải qua các đợt dịch lớn vào năm 1987, 1998, 2019 và đặc biệt là đợt dịch kéo dài từ 2022 đến 2023 với quy mô vượt trội các đợt trước.

Số ca bệnh được báo cáo chủ yếu là các trường hợp nhập viện. Một số khu vực, nhất là khu vực phía Nam, có ghi nhận báo cáo các trường hợp điều trị ngoại trú. Tuy nhiên, những trường hợp bệnh nhẹ không đến bệnh viện hầu như không được báo cáo. Một nghiên cứu thuần tập trên trẻ em cho thấy hầu hết ca mắc SXHD nặng đều được báo cáo. Với SXHD nhẹ, số mắc thực tế cao gấp 5 lần so với số báo cáo ⁽⁹⁾.

Từ năm 2014, hệ thống giám sát SXHD ở nước ta đã thay đổi định nghĩa ca, không còn phân biệt sốt Dengue và SXHD. Sốt Dengue và SXHD độ 1 và 2 trước đó được gộp thành độ nhẹ của SXHD. Các độ nặng cũ còn lại được phân thành SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng. Do đó, số trường hợp SXHD nhẹ đã được báo cáo nhiều hơn, nhất là khi chẩn đoán lâm sàng có hỗ trợ của kết quả test nhanh NS1, giúp cho số ca báo cáo từ cơ sở khám chữa bệnh hiện nay đầy đủ hơn.



Hình 2.4. Phân bố tình hình SXHD theo các khu vực tại Việt Nam giai đoạn 2016-2025 ⁽⁸⁾

Về phân bố địa lý, dịch tập trung chủ yếu ở miền Nam (chiếm 45-70% số ca cả nước), tiếp đến là miền Trung và Tây Nguyên. Tuy nhiên, những năm gần đây, khu vực miền Bắc cũng ghi nhận sự gia tăng số ca và các vụ dịch lớn bất thường (năm 2017, 2023). Giai đoạn 2010-2019, tốc độ gia tăng số ca mắc ở miền Bắc, miền Trung và Tây Nguyên cao hơn rõ rệt so với miền Nam, cho thấy xu hướng dịch đang lan rộng và trở nên phức tạp hơn trên cả nước.

Tính từ năm dịch 1998 trên quy mô toàn quốc, tình hình SXHD ở nước ta có xu hướng tăng dần, có sự thay đổi đáng kể ở từng khu vực sau mỗi giai đoạn 10 năm. Tuy số ca mắc toàn quốc không tăng gấp đôi sau mỗi 10 năm như tình hình toàn cầu, nhưng số mắc tại khu vực miền Bắc và Tây Nguyên thực sự đã tăng hơn gấp đôi sau mỗi 10 năm.

Khu vực miền Bắc trung bình mỗi năm ghi nhận 8.683 ca/năm, đặc biệt có năm ghi nhận hơn 55.000 ca mắc (năm 2017) ⁽¹⁰⁾. Số mắc tập trung chủ yếu ở khu vực Hà Nội và các tỉnh Đồng bằng sông Hồng. Giai đoạn 2000-2009, số mắc trung bình khoảng 3.800 ca/năm, tăng lên 13.000 ca/năm giai đoạn 2010-2019 và tăng vọt 30.000 ca/năm chỉ trong giai đoạn 5 năm 2020-2024. Ước tính sau mỗi 10 năm trong hai thập kỷ này, số mắc trung bình năm lần lượt tăng 3,4 và 2,3 lần, nhiều hơn mức gia tăng của thế giới.

Khu vực Tây Nguyên trung bình mỗi năm ghi nhận 6.300 ca/năm, đặc biệt có năm dịch ghi nhận gần 42.000 ca (năm 2019) ⁽¹¹⁾. Số mắc tập trung nhiều ở Đắk Lắk, Gia Lai và những vùng đô thị. Số mắc trung bình hằng năm của giai đoạn 2000-2009, 2010-2019 và 2020-2024 lần lượt là 1.300, 7.700 và 14.400. Ước tính sau mỗi 10 năm trong hai thập kỷ, số mắc trung bình năm lần lượt tăng 5,9 và 1,9 lần, tốc độ gia tăng trong 5 năm gần đây của Tây Nguyên đã chậm lại giống với khu vực miền Bắc và miền Trung.

Khu vực miền Trung trung bình mỗi năm ghi nhận 24.000 ca/năm, đặc biệt năm dịch có thể ghi nhận lên hơn 87.000 ca (năm 2022). Số mắc trung bình hằng năm của giai đoạn 2000-2009, 2010-2019 và 2020-2024 lần lượt là 8.400, 27.000 và 45.000. Ước tính sau mỗi 10 năm trong hai thập kỷ, số mắc trung bình năm lần lượt tăng 3,2 và 1,7 lần.

Khu vực miền Nam trung bình mỗi năm ghi nhận 64.153 ca/năm, dao động từ 22.519 ca (năm 2002) đến 165.886 ca (năm 2019) ⁽¹²⁾. Số mắc trung bình hằng năm của giai đoạn 2000-2009, 2010-2019 và 2020-2024 lần lượt là 53.000, 69.000 và 93.000. Ước tính sau mỗi 10 năm trong hai thập kỷ, số mắc trung bình năm lần lượt tăng 1,3 và 1,5 lần.

Nhìn chung giai đoạn 10 năm 2010-2019, tốc độ gia tăng của các khu vực miền Trung, miền Bắc và Tây Nguyên cao hơn so với khu vực phía Nam, điều này có thể là do miền Nam số ca bệnh đã lan rộng trước đó nên tốc độ gia tăng bị chậm lại. Chỉ 5 năm đầu của thập kỷ 2020-2029, tốc độ gia tăng của các khu vực trên đều rất cao và miền Trung, Tây Nguyên đang có xu hướng hình thành các năm dịch nhiều và dịch ít với tốc độ gia tăng đang chậm lại giống miền Nam.

2. Tác nhân gây bệnh

Vi rút Dengue thuộc chi *Flavivirus*, họ *Flaviviridae* là một vi rút ARN với bốn típ huyết thanh riêng biệt: DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4. Khi nhiễm một típ, cơ thể sẽ tạo ra miễn dịch bền vững với típ đó nhưng chỉ có khả năng bảo vệ chéo ngắn hạn đối với các típ còn lại. Do đó, một người có thể mắc SXHD tối đa bốn lần trong đời.

2.1. Trên thế giới

Cả bốn típ vi rút Dengue đều lưu hành trên toàn cầu. Việc lưu hành đồng thời nhiều típ tại một khu vực làm tăng nguy cơ nhiễm trùng thứ phát và bệnh nặng. Luôn có một típ chiếm ưu thế trong một khoảng thời gian nhất định, sau đó được thay thế bởi một típ khác theo chu kỳ, phụ thuộc vào mức độ miễn dịch của cộng đồng. Gần đây, DENV-3 có xu hướng ít lưu hành hơn trên toàn cầu nhưng đã bắt đầu xuất hiện trở lại trong các vụ dịch 2023-2024.

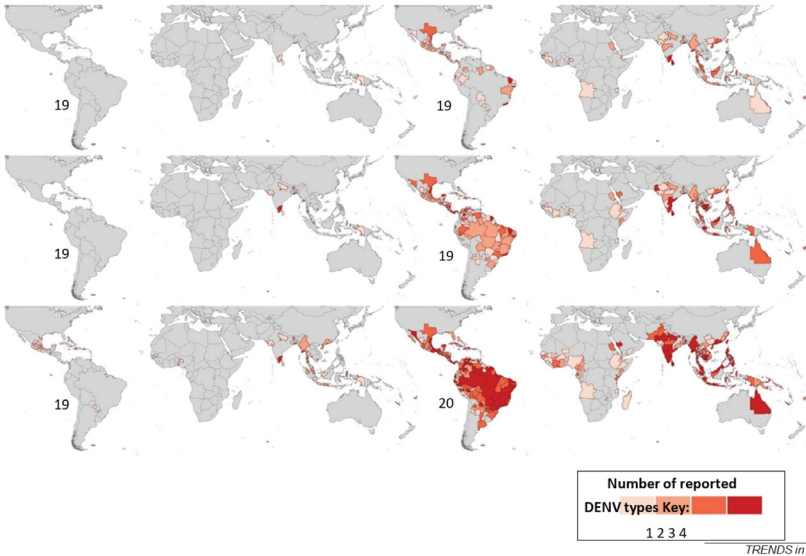
Có nhiều típ vi rút Dengue khác nhau có sự lưu hành ở các quốc gia khác nhau. Có những quốc gia lưu hành cùng lúc bốn típ vi rút Dengue, trong khi đó, có những quốc gia chỉ lưu hành một, hai típ vi rút Dengue (Hình 2.5). Việc lưu hành đồng thời bốn típ vi rút Dengue đã mở rộng dần địa bàn và gia tăng dần số quốc gia có SXHD theo thời gian từ năm 1943 đến nay ở hầu hết các châu lục trên thế giới. Tuy nhiên, sự lưu hành típ vi rút Dengue phụ thuộc nhiều vào hệ thống giám sát và năng lực phòng xét nghiệm của quốc gia. Ở khu vực châu Phi, dữ liệu chủ yếu thông qua các nghiên cứu và điều tra huyết thanh học, sự lưu hành típ vi rút Dengue được phát hiện ba trong số bốn típ Dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3). Ngược lại, ở những khu vực có hệ thống giám sát rất tốt như khu vực châu Á - Thái Bình Dương, châu Mỹ, hệ thống phát hiện ca bệnh và lấy mẫu bệnh phẩm tốt cộng thêm năng lực sẵn có của phòng thí nghiệm, thường phát hiện và ghi nhận lưu hành đồng thời tất cả bốn típ vi rút Dengue.

Tuy lưu hành cùng lúc cả bốn típ vi rút Dengue trong một khoảng thời gian nhất định, luôn có một típ vi rút Dengue nào đó chiếm tỉ lệ vượt trội, gọi là lưu hành ưu thế. Trong thời gian đó, các típ vi rút Dengue khác lưu hành ở mức thấp đến rất thấp hoặc thậm chí biến mất. Các típ vi rút Dengue

thường xuyên thay phiên nhau lưu hành ưu thế ở các thời điểm khác nhau. Khi một típ vi rút lưu hành ưu thế một thời gian đủ để quần thể miễn nhiễm tăng cao, típ vi rút Dengue đó sẽ giảm ưu thế và được thay thế bằng một típ vi rút Dengue lưu hành ưu thế khác. Đã có sự thay đổi nhanh chóng về chuyển đổi huyết thanh ở Indonesia vào những năm 2000, từ DENV-3 sang DENV-1 và DENV-2, và có hoạt động cao của nhiều huyết thanh ở phần lớn các khu vực ở Indonesia ⁽¹³⁾.

Thế giới ghi nhận sự lưu hành của các típ vi rút Dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) ở các vùng dịch bệnh khác nhau, với các típ chiếm ưu thế thay đổi theo khu vực và thời gian. Mặc dù có sự đa dạng về típ huyết thanh giữa các khu vực, phân tích di truyền cho thấy các chủng vi rút trong cùng một típ thường có mối liên quan tiến hóa, phản ánh sự tiến hóa từ các chủng lưu hành trước đó sang các chủng hiện tại.

Trong những năm gần đây, típ DENV-3 gần như biến mất khỏi các quốc gia trên bình diện toàn cầu, kể cả các quốc gia có hệ thống giám sát và xét nghiệm năng lực cao. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III của vắc xin TAK-003 và Butantan-DV đều gặp thách thức khi số trường hợp nhiễm típ DENV-3 quá thấp hoặc không có, ảnh hưởng nghiêm trọng đến việc ước tính hiệu lực của vắc xin đối với típ DENV-3 ^(14, 15). Tuy nhiên, trong vụ dịch mang tính chất toàn cầu năm 2023-2024, một loạt các quốc gia đã ghi nhận sự trở lại của típ DENV-3, nhưng vẫn chưa có báo cáo nào ghi nhận sự lưu hành ưu thế của típ vi rút này. Điều đó cho thấy DENV-3 vẫn chưa trở lại tình trạng lưu hành toàn cầu như giai đoạn trước đây.

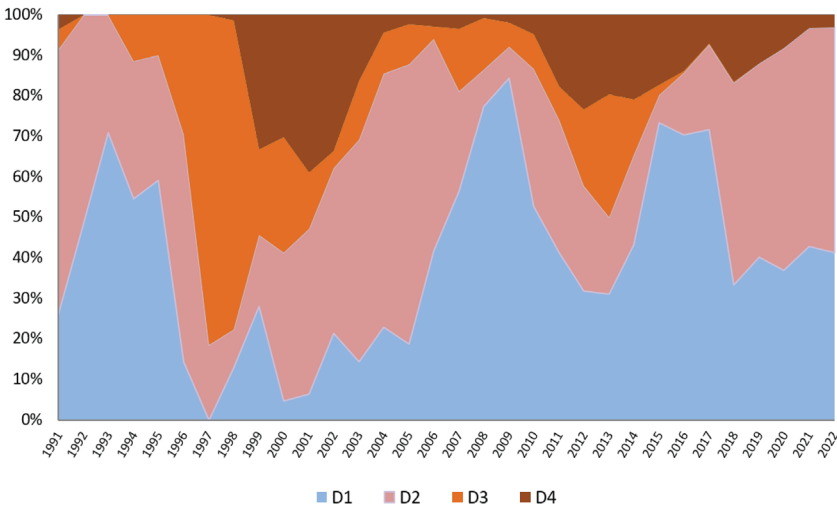


Hình 2.5. Phân bố sự lưu hành đồng thời típ vi rút Dengue giai đoạn 1943-2013 ⁽¹⁶⁾

2.2. Tại Việt Nam

Việt Nam là quốc gia lưu hành đồng thời cả 4 típ vi rút Dengue. Các típ lưu hành ưu thế thay đổi theo chu kỳ khoảng 3-5 năm. Giai đoạn gần đây (2017-2022), DENV-2 là típ chiếm ưu thế, song hành cùng DENV-1. Tương tự tình hình thế giới, DENV-3 gần như không được phát hiện trong những năm gần đây.

Sự lưu hành các típ vi rút Dengue ở Việt Nam hầu như không khác biệt giữa các khu vực miền Bắc đến miền Nam, kể cả số típ vi rút Dengue lưu hành mỗi năm và típ lưu hành ưu thế. Việc định típ vi rút Dengue từ trước đến nay chủ yếu do các Viện khu vực thực hiện trong khuôn khổ hệ thống giám sát SXHD. Việc thu thập mẫu không ngẫu nhiên theo thời gian và địa điểm khiến nhiều mẫu bệnh phẩm được lấy cùng một ổ dịch hoặc có liên quan dịch tễ với nhau là nguyên nhân chính làm giảm đi cơ hội phát hiện các típ vi rút Dengue thực sự lưu hành tại địa phương. Mặt khác, số lượng ít mẫu bệnh phẩm được xét nghiệm của từng tỉnh do hạn chế nguồn lực cũng ảnh hưởng đến sự phong phú của típ vi rút Dengue được phát hiện trong giám sát.



Hình 2.6. Sự lưu hành các típ vi rút Dengue tại Việt Nam, giai đoạn 1991-2022 ⁽⁸⁾

Từ năm 1998, năm bắt đầu có hệ thống giám sát trên toàn quốc, các típ vi rút Dengue lưu hành ưu thế đã nhiều lần thay đổi. Chu kỳ thay đổi típ ưu thế khoảng 3-5 năm. Sau mỗi lần chiếm ưu thế, típ vi rút Dengue đó sẽ giảm dần tính lưu hành. Một típ vi rút Dengue nổi trội mới cần có thời gian lây truyền âm thầm trong quần thể muỗi, rồi âm thầm sang quần thể người, còn được gọi là giai đoạn trễ (lag-phase), đến khi đủ điều kiện để lây lan rộng và trở thành típ vi rút Dengue lưu hành ưu thế mới.

Các típ vi rút Dengue lưu hành ưu thế trong thời gian qua ở nước ta lần lượt là DENV-3 (1998), DENV-4 (2001), DENV-1 (2008-2017), DENV-2 (2017-2022). Từ sau năm 2017, tuy típ DENV-2 lưu hành ưu thế, nhưng vẫn song

hành với típ DENV-1. Típ DENV-4 sau ưu thế năm 2001 đã yếu thế dần, chiếm tỉ lệ lưu hành rất thấp cho đến nay. Năm năm trở lại đây, típ DEN-3 hầu như không phát hiện được, tương tự các nước thế giới. Đợt dịch năm 2022-2024, trên thế giới đã xuất hiện lại DENV-3, nhưng trong nước chỉ ghi nhận một vài trường hợp.

Các típ vi rút Dengue ít đột biến, ổn định trong nhiều chục năm nên khó nhận diện được nguồn gốc của các vi rút do xâm nhập từ quốc gia nào hoặc lây từ khu vực nào trong nước.

3. Trung gian truyền bệnh: Muỗi *Aedes*

Vi rút Dengue lây truyền sang người qua vết đốt của muỗi cái *Aedes*, chủ yếu là *Aedes aegypti* (muỗi vằn). Loài *Aedes albopictus* cũng có thể truyền bệnh nhưng vai trò thứ yếu hơn. Muỗi bị nhiễm vi rút khi hút máu người bệnh (cả người có và không có triệu chứng). Sau một thời gian ủ bệnh bên ngoài (khoảng 8-12 ngày), muỗi có khả năng truyền vi rút trong suốt phần đời còn lại của nó.

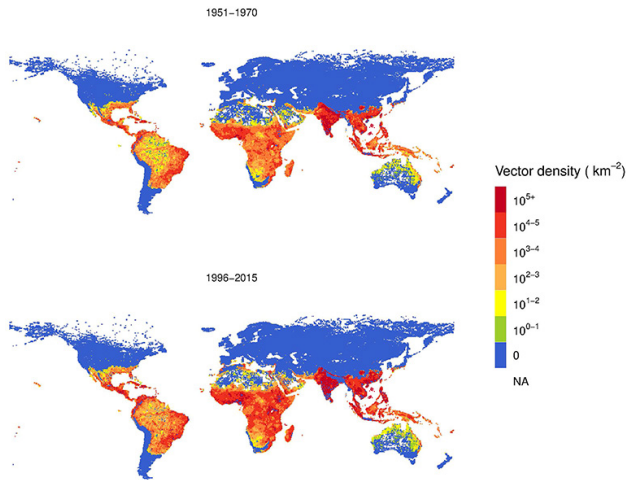
3.1. Phân bố trên thế giới

Vi rút Dengue là vi rút lan rộng nhất và gây số lượng bệnh cao nhất trong số các bệnh nhiễm vi rút do muỗi truyền ở khu vực châu Mỹ và châu Á -Thái Bình Dương với véc tơ chính là *Aedes aegypti* đã được ghi nhận ở tất cả các quốc gia thuộc hai khu vực này. Mật độ muỗi đã gia tăng đáng kể tại các quốc gia lưu hành giữa hai giai đoạn 1951-1970 và 1996-2015 (Hình 2.7).

Khu vực Đông Địa Trung Hải với các đợt bùng phát SXHD liên tục được báo cáo ở cả những quốc gia dễ bị tổn thương cũng đã xác nhận sự tồn tại của *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* ở hầu hết các quốc gia trong khu vực.

Khu vực các quốc gia/vùng lãnh thổ ở Thái Bình Dương (PICs), với việc di chuyển của người, phương tiện liên tục giữa các quốc gia này dẫn đến hiện diện của muỗi *Aedes* ở hầu hết các nơi.

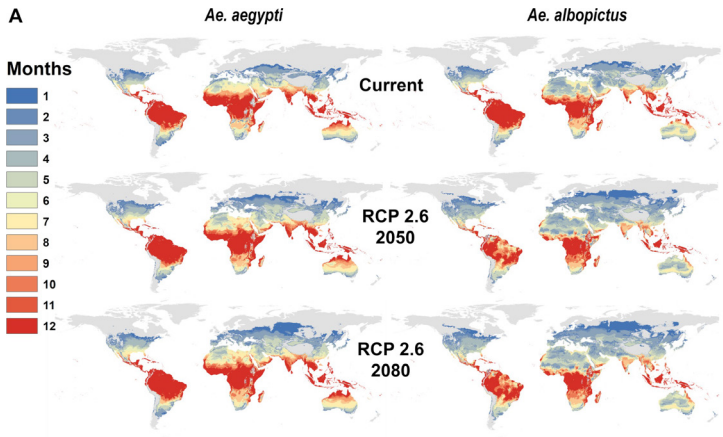
Khu vực châu Âu đang xảy ra hiện tượng muỗi *Aedes* mở rộng phân bố về phía bắc và phía tây trong mười năm qua do nhiệt độ nóng hơn và mùa đông ấm hơn. Những thay đổi về độ ẩm và lượng mưa (kèm theo lũ lụt và các ổ nước đọng) cũng có thể tạo ra điều kiện thuận lợi hơn cho quần thể véc tơ.



Hình 2.7. Phân bố mật độ muỗi *Aedes* trên thế giới giai đoạn 1951-1970, 1996 -2015 ⁽¹⁷⁾

Vùng lưu hành muỗi *Aedes* đang mở rộng dần lên hai cực, mở rộng số quốc gia ghi nhận bệnh SXHD trên người. Theo các mô hình dự báo, vùng lưu hành muỗi sẽ mở rộng lên cả vùng ôn đới trong vòng 50 năm tới, biến hầu hết các quốc gia trên thế giới thành nơi lưu hành muỗi *Aedes* (Hình 2.8). Phân tích cho thấy sự mở rộng về mặt địa lý của SXHD vào các khu vực trước đây có nguy cơ thấp là do sự thay đổi khí hậu và quá trình đô thị hóa không được kiểm soát. Hơn nữa, thời tiết cực đoan, bao gồm El Nino, đã làm trầm trọng thêm cường độ và thời gian bùng phát ở các nơi.

Số tháng có muỗi trong năm cũng gia tăng. Vùng nhiệt đới hầu như có muỗi quanh năm. Vùng cận nhiệt đới muỗi xuất hiện ở hầu hết các tháng trong năm. Vùng ôn đới trước đây có muỗi nhưng với mật độ thấp, nay do biến đổi khí hậu, muỗi đã gia tăng đáng kể và hiện diện mạnh mẽ vào các tháng mùa hè, mùa mưa, nhờ nhiệt độ ấm hơn và mưa tạo nước đọng cho sinh sản.



Hình 2.8. Dự báo số tháng hiện diện muỗi *Aedes* trên thế giới ⁽¹⁸⁾

3.2. Tại Việt Nam

Việt Nam có mặt của cả hai loài véc tơ chính *Aedes aegypti* và véc tơ phụ *Aedes albopictus*, song vai trò của *Aedes albopictus* rất hạn chế. Tuy nhiên, gần đây, khu vực miền Đông Nam Bộ, *Aedes albopictus* cũng đã có một tỉ lệ nhất định

Các nghiên cứu đã đưa ra giả thuyết cho thấy khu vực *Aedes albopictus* chiếm ưu thế có mức độ lây lan bệnh SXHD thấp hơn.

Hoạt động điều tra véc tơ thường xuyên tại điểm cố định hằng tháng được triển khai ở hầu hết các tỉnh trong vài năm liên tục. Chỉ số véc tơ thường thấp, dao động không nhiều qua các tháng. Một số nguyên nhân đã được đề xuất như: điểm giám sát véc tơ thiếu tính đại diện, do người dân có ý thức hơn trong kiểm soát véc tơ khi thường xuyên được điều tra véc tơ, do kỹ năng người điều tra. Điều này khiến tồn tại nhận định cho rằng chỉ số véc tơ không tương quan với tình hình dịch bệnh. Tuy nhiên, chỉ số véc tơ tại các ổ dịch thường rất cao, cao gấp chục lần đến trăm lần ngưỡng nguy cơ.

4. Phân bố bệnh sốt xuất huyết dengue theo thời gian

4.1. Đặc tính chu kỳ dịch

SXHD thường gây dịch lớn theo chu kỳ 3-5 năm, tương ứng với thời gian thay đổi tip vi rút ưu thế. Số liệu báo cáo SXHD trên thế giới và khu vực cho thấy bệnh thay đổi theo chu kỳ với những năm dịch lớn xen kẽ những năm không có dịch. Thời điểm xảy ra dịch ở mỗi quốc gia thường khác nhau. Trên bình diện toàn cầu, để xảy ra dịch cùng một giai đoạn ở nhiều quốc gia khác nhau, chu kỳ khoảng hơn 10 năm.

Tại Việt Nam, chu kỳ dịch trên quy mô toàn quốc không rõ ràng do thời điểm bùng phát ở các miền khác nhau. Chỉ những thời điểm bùng dịch ở các địa phương trùng nhau mới gây gia tăng số ca bệnh trên toàn quốc, cụ thể là các vụ dịch năm 1987, 1998, 2019 và 2022 (hình 2.3). Tuy nhiên, riêng miền Bắc lại khác biệt với các khu vực còn lại, không bùng dịch trùng với cả nước. Hai vụ dịch gần đây nhất của miền Bắc đã xảy ra vào năm 2017, sớm hơn khu vực còn lại 2 năm và năm 2023, trễ hơn khu vực còn lại 1 năm.

Tuy nhiên, khi phân tích theo từng khu vực, đặc tính chu kỳ thể hiện rõ hơn. Trước năm 2010, tuy năm bùng dịch không hoàn toàn trùng nhau, các khu vực đều có chu kỳ dịch khoảng 4 năm, dao động từ 3 đến 6 năm. Từ năm 2010 đến nay, tại miền Nam và miền Trung, số mắc luôn ở mức cao, làm mờ đi tính chu kỳ. Tây Nguyên giai đoạn 2010-2022, chu kỳ dịch rút ngắn rất rõ với khoảng cách 3-5 năm/lần nhưng giai đoạn 2022-2024, mô hình dịch lại tương tự như miền Trung và miền Nam. Miền Bắc chu kỳ dịch cũng đã rút ngắn còn 6-7 năm.

4.2. Đặc tính theo mùa trong năm

Bệnh xảy ra quanh năm nhưng đỉnh dịch thường rơi vào mùa mưa (tháng 6 đến tháng 12), là thời điểm thuận lợi cho muỗi phát triển. Các trường hợp mắc SXHD tại Việt Nam giai đoạn 1999-2020 xảy ra quanh năm, trong đó tập trung chủ yếu từ tháng 6 đến tháng 12, song tháng đỉnh dịch có thể

không đồng nhất giữa các vùng miền. Những năm 2010, 2012, 2014 và 2015, đuôi dịch vẫn còn kéo dài đến tháng 1 năm sau ⁽¹⁹⁾. Đặc biệt sau năm 2022, khu vực Tây Nguyên vẫn duy trì dịch ở mức khá lớn vào năm 2023 và 2024 ⁽¹¹⁾.

Khu vực miền Nam, Tây Nguyên và miền Trung, không có mùa đông, độ ẩm cao tạo thuận lợi cho muỗi sinh sống và phát triển quanh năm. Những cơn mưa đầu mùa mưa làm ngập nước các vật chứa tự nhiên và nhân tạo, tạo ra nhiều nơi đẻ trứng cho muỗi, từ đó mức độ lây truyền bệnh cũng gia tăng theo. Ngoài ra, trong các vật chứa vừa ngập nước mưa cũng làm nở trứng muỗi được đẻ từ cuối mùa mưa năm trước. Trứng muỗi nở đồng loạt, gia tăng nhanh chóng chỉ số lăng quăng và muỗi. Do vậy, những cơn mưa trái mùa chính là thủ phạm gây gia tăng SXHD trong mùa khô.

Ở miền Bắc, SXHD cũng tăng cao vào mùa mưa, nhưng có sự khác biệt do miền Bắc có mùa đông lạnh làm giảm hoạt động của muỗi, nên dịch thường chỉ tập trung vào mùa hè - thu. Sang mùa xuân và mùa hè, muỗi bắt đầu phát triển lại từ nền rất thấp, chỉ số véc tơ không có điều kiện thuận lợi gia tăng nhanh và mạnh như khu vực phía Nam, Tây Nguyên và miền Trung. Diễn tiến SXHD cũng gia tăng mạnh và đạt đỉnh vào mùa hè, nhưng không cao như miền Nam.

Biến đổi khí hậu, nhất là hiện tượng El Nino khiến cho đặc tính theo mùa của SXHD có thay đổi. Rõ nét nhất là khu vực miền núi phía Bắc, nơi có mùa đông nhiệt độ thấp không thích hợp cho sự phát triển của muỗi. Biến đổi khí hậu dẫn đến nhiều năm có mùa đông ngắn lại, làm cho muỗi vẫn có điều kiện tồn tại lâu hơn và dịch SXHD kéo dài hơn.

Hoạt động can thiệp chủ động sớm từ trước mùa mưa giúp hạ thấp chỉ số véc tơ, dẫn đến tốc độ gia tăng chỉ số véc tơ giảm hẳn vào mùa mưa, đẩy lùi thời điểm gia tăng SXHD. Nhưng do hoạt động can thiệp không được duy trì trong suốt mùa mưa khiến cho ca bệnh gia tăng lại trễ hơn, và đỉnh dịch theo mùa vì thế mà đến trễ hơn so với tự nhiên và kéo dài trong nửa cuối năm vào tháng 11, 12 của năm. Số mắc vẫn còn nhiều vào những tháng đầu năm kế tiếp dù đang là mùa khô, điều kiện không thuận lợi cho sự phát triển của muỗi.

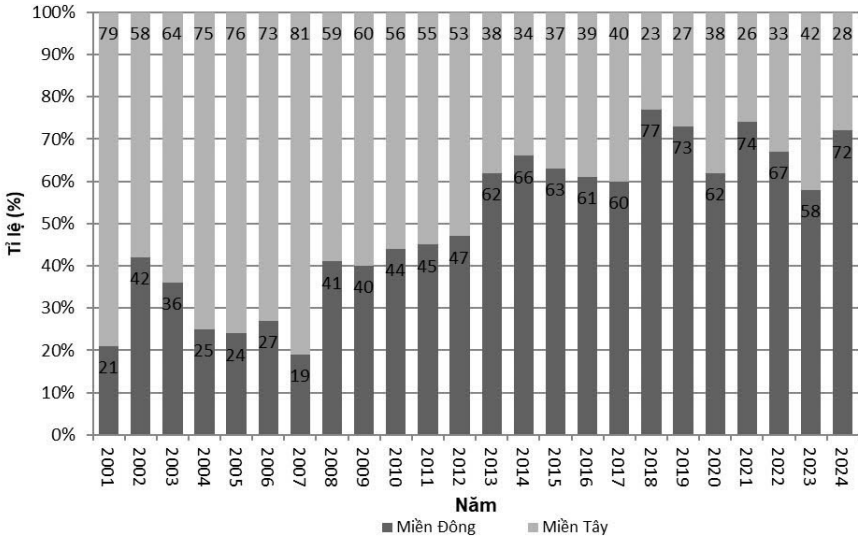
5. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo không gian

Vốn được biết đến như một bệnh đặc trưng của vùng đô thị nhiệt đới, nơi có mật độ dân số cao và điều kiện thuận lợi cho véc tơ phát triển, phân bố không gian của SXHD tại Việt Nam đã và đang trải qua những thay đổi sâu sắc trong những thập kỷ gần đây. Dịch bệnh không còn chỉ khu trú ở những “vùng nóng” truyền thống mà đang có xu hướng lan rộng và gia tăng cường độ ở những khu vực trước đây được coi là ít nguy cơ.

5.1. Vùng lõi dịch tễ và sự dịch chuyển ở miền Nam

Trong lịch sử, khu vực miền Nam luôn được xem là tâm dịch của cả nước. Tuy nhiên, bên trong khu vực này cũng đã có một sự dịch chuyển đáng kể về trọng tâm dịch tễ:

- **Giai đoạn trước 2010 - Đồng bằng sông Cửu Long (miền Tây):** Khí hậu nóng ẩm quanh năm, mạng lưới sông ngòi chằng chịt và tập quán trữ nước mưa trong các lu, vại, khạp của người dân, là nơi có tỉ lệ lưu hành SXHD cao nhất cả nước. Các ổ bọ gây nguồn trong các dụng cụ chứa nước sinh hoạt là yếu tố chính duy trì chu trình lây truyền bền vững tại đây.
- **Giai đoạn sau 2010 - Miền Đông Nam Bộ trở thành tâm dịch mới:** Từ sau thập niên 2010, bức tranh này đã có sự thay đổi ngoạn mục. Miền Đông Nam Bộ, bao gồm TP. Hồ Chí Minh và các tỉnh công nghiệp lân cận, đã vượt qua Miền Tây để trở thành khu vực có số ca mắc tuyệt đối và tỉ lệ mắc cao nhất (Hình 2.9). Sự dịch chuyển này không phải ngẫu nhiên mà gắn liền với các yếu tố kinh tế - xã hội:
 - **Đô thị hóa và công nghiệp hóa:** Sự phát triển của các khu công nghiệp, khu chế xuất đã thu hút một lượng lớn lao động nhập cư, hình thành nên các khu dân cư, nhà trọ với mật độ cực kỳ cao.
 - **Điều kiện sống và môi trường:** Các khu nhà trọ, công trường xây dựng thường thiếu các điều kiện vệ sinh, tồn tại vô số các vật phế thải, dụng cụ chứa nước không được quản lý, tạo thành những ổ sinh sản lý tưởng và khó kiểm soát cho muỗi *Aedes aegypti*.
 - **Mật độ dân số và giao lưu:** Mật độ dân số cao và sự di chuyển liên tục của người lao động giữa các tỉnh đã tạo điều kiện cho vi rút lây lan nhanh chóng và bùng phát thành các vụ dịch quy mô lớn.



Hình 2.9. Phân bố số mắc sốt xuất huyết dengue theo khu vực miền Đông và miền Tây Nam Bộ, Việt Nam, 2001-2024 (Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh, Dữ liệu hệ thống giám sát sốt xuất huyết dengue khu vực phía Nam) ⁽⁸⁾

5.2. Các “mặt trận” mở rộng: Miền Trung và Tây Nguyên

Không chỉ dịch chuyển trong nội bộ miền Nam, SXHD còn đang gia tăng cường độ và mở rộng phạm vi ở hai khu vực trọng yếu khác:

- **Miền Trung - vùng duyên hải năng động nhưng dễ tổn thương:** Khu vực duyên hải miền Trung, với các thành phố lớn và đô thị hóa nhanh (Đà Nẵng, Nha Trang, Quy Nhơn), luôn là một điểm nóng của dịch. Đặc thù của vùng này là sự kết hợp giữa phát triển du lịch, các cảng cá và mật độ dân cư cao ở các vùng ven biển. Thêm vào đó, miền Trung thường xuyên chịu ảnh hưởng của các hiện tượng thời tiết cực đoan như bão, lụt, tạo ra vô số các ổ đọng nước tạm thời sau mưa, là điều kiện bùng phát dịch sau thiên tai.
- **Tây Nguyên - từ vùng an toàn trở thành điểm nóng mới nổi:** Trước đây, Tây Nguyên với khí hậu cao nguyên mát mẻ hơn được xem là vùng ít có nguy cơ. Tuy nhiên, trong thập kỷ qua, khu vực này đã chứng kiến sự gia tăng đột biến về số ca mắc và các vụ dịch lớn (đỉnh điểm năm 2019). Các nguyên nhân chính bao gồm:
 - **Biến đổi khí hậu:** Nhiệt độ trung bình tăng lên đã tạo điều kiện thuận lợi hơn cho muỗi *Aedes aegypti* sinh tồn và phát triển ở những vùng có độ cao lớn.
 - **Phát triển kinh tế và giao thông:** Sự phát triển mạnh mẽ của các vùng trồng cây công nghiệp (cà phê, cao su, tiêu) đã thu hút lao động từ các vùng khác đến. Hệ thống giao thông kết nối với các tỉnh miền Đông Nam Bộ và Duyên hải miền Trung ngày càng thuận tiện, vô hình trung trở thành con đường lây lan vi rút và cả véc tơ.
 - **Thay đổi tập quán trữ nước:** Tình trạng thiếu nước vào mùa khô khiến người dân phải tăng cường tích trữ nước, làm gia tăng các ổ bọ gậy.

5.3. Thách thức mới nổi ở miền Bắc

Miền Bắc, với đặc trưng mùa đông lạnh, từng chỉ ghi nhận các vụ dịch nhỏ, không mang tính lưu hành quanh năm. Tuy nhiên, mô hình này đang thay đổi nhanh chóng:

- **Sự trỗi dậy của các đô thị lớn:** Hà Nội và các tỉnh Đồng bằng sông Hồng đang trở thành những điểm nóng mới. Vụ dịch lịch sử năm 2017 tại Hà Nội là một minh chứng rõ ràng.
- **Nguyên nhân:** Sự thay đổi này được cho là do sự kết hợp của nhiều yếu tố: ⁽¹⁾ **Đô thị hóa không kiểm soát** và mật độ dân số quá cao tạo ra nhiều ổ bọ gậy trong các khu dân cư đông đúc và công trường xây dựng; ⁽²⁾ **Giao lưu đi lại** cực kỳ thường xuyên với các vùng dịch ở miền Nam; và ⁽³⁾ **Biến đổi khí hậu** với mùa đông ngày càng ấm hơn, giúp muỗi và trứng muỗi có khả năng tồn tại qua đông tốt hơn, tạo tiền đề cho các vụ dịch sớm hơn và lớn hơn vào mùa hè.

Nhìn chung, phân bố không gian của SXHD tại Việt Nam đã chuyển từ mô hình tập trung ở một vài vùng lõi sang một mô hình lan rộng trên toàn

quốc. Dịch bệnh không chỉ là vấn đề của các vùng nhiệt đới truyền thống mà đã trở thành một thách thức chung, đòi hỏi các chiến lược giám sát và phòng chống phải linh hoạt, thích ứng với đặc điểm riêng của từng khu vực sinh thái và kinh tế - xã hội.

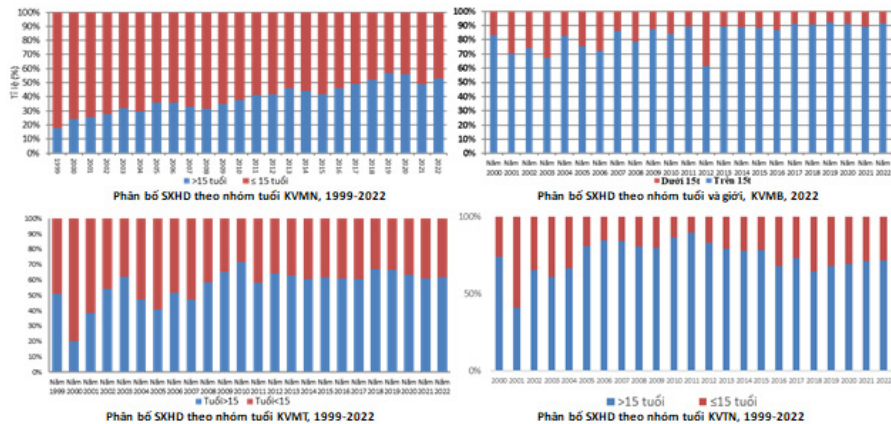
6. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo đặc điểm con người

6.1. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo tuổi

Bệnh SXHD có thể ảnh hưởng đến mọi lứa tuổi chưa từng nhiễm vi rút, với khả năng mắc bệnh tối đa bốn lần trong đời do có bốn típ huyết thanh (DENV-1 đến DENV-4). Phân bố độ tuổi mắc bệnh khác nhau giữa các khu vực trên thế giới. Ở các vùng lưu hành dịch lâu dài như Đông Nam Á, trẻ em dưới 9 tuổi thường chiếm tỉ lệ mắc cao nhất. Ngược lại, ở các khu vực khác như Nam Mỹ, bệnh tập trung ở nhóm 9-15 tuổi, trong khi ở một số vùng không lưu hành dịch thường xuyên, người lớn là nhóm mắc bệnh chủ đạo. Sự khác biệt này trong cùng một khu vực lưu hành dịch có thể xuất phát từ mức độ phơi nhiễm vi rút, điều kiện môi trường và các yếu tố dịch tễ địa phương.

Ở nước ta, trên bình diện toàn quốc, SXHD chủ yếu ở người lớn. Nhưng theo từng khu vực, có sự khác nhau rõ rệt về nhóm tuổi mắc SXHD. Khu vực miền Bắc và Tây Nguyên, SXHD chủ yếu ở người lớn. Khu vực miền Nam và miền Trung, SXHD chủ yếu xảy ra ở trẻ em, dưới 15 tuổi (Hình 2.10).

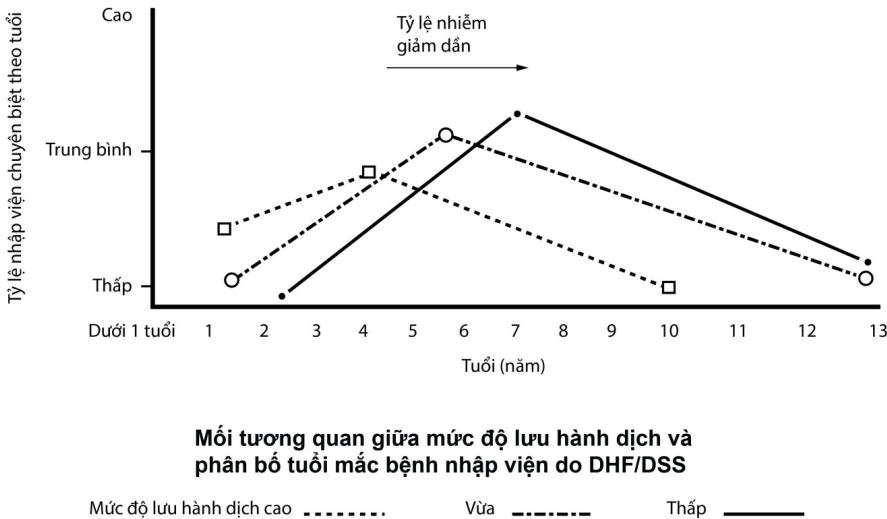
Tỉ suất mắc SXHD theo nhóm tuổi ở khu vực phía Nam cao nhất ở nhóm 5-9 tuổi và tiếp theo là nhóm 10-14 tuổi. Nhóm trẻ em tuy chiếm đa số cả về số ca bệnh tuyệt đối lẫn tỉ suất mắc, nhưng đã có dấu hiệu chuyển dần sang nhóm tuổi người lớn. Từ năm 2004, sau mỗi 10 năm, tỉ lệ ca bệnh trong tổng số ca ở trẻ em giảm từ 65% xuống 55% và 45%, đặc biệt ở nhóm 5-14 tuổi, và có xu hướng chuyển dịch dần sang người lớn ⁽²⁰⁾.



Hình 2.10. Phân bố số mắc SXHD theo nhóm tuổi ở các khu vực, Việt Nam, 1999-2022 ⁽⁸⁾

Phân bố mắc SXHD theo nhóm tuổi có thể giúp giải thích mức độ lây truyền của dịch SXHD. Hầu hết các trường hợp nhiễm lần đầu đều không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ không điển hình. Do đó, các trường hợp nhiễm lần đầu thường không được phát hiện và báo cáo. Trong trường hợp tái nhiễm, tức nhiễm vi rút Dengue lần thứ hai với một típ vi rút khác, đa số sẽ có triệu chứng, nên thường được báo cáo. Khi đa số các ca SXHD được báo cáo ở lứa tuổi nhỏ, có thể đã từng nhiễm vi rút Dengue trong những năm đầu đời. Điều đó thể hiện mức lây truyền SXHD tại cộng đồng cao. Ngược lại, tuổi mắc bệnh càng cao thì mức độ lây lan của dịch càng thấp (hình 2.11).

Đặc điểm dịch tễ theo tuổi của SXHD tại các khu vực trong nước cho thấy khu vực miền Bắc vẫn là vùng có tỉ lệ lây truyền bệnh thấp, ngược lại với miền Nam, Tây Nguyên và miền Trung. Riêng Tây Nguyên, trước năm 2010, có tình trạng tương tự miền Bắc, nhưng từ năm 2010 trở đi, tỉ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi có phần tương đồng với khu vực miền Trung. Tuy nhiên, các kết quả điều tra cho thấy tốc độ lây truyền bệnh ở miền Nam đang chậm dần khi lứa tuổi mắc SXHD tăng dần so với hơn 20 năm trước.



Hình 2.11. Tương quan giữa mức độ lưu hành dịch SXHD với phân bố tuổi mắc SXHD⁽²¹⁾

6.2. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo giới

Không ghi nhận sự khác biệt rõ rệt về giới tính trong số ca mắc tại Việt Nam. Trên thế giới, một số nghiên cứu cho thấy SXHD tập trung nhiều ở nữ giới người lớn, đặc biệt là vùng nông thôn.

6.3. Phân bố sốt xuất huyết dengue theo chủng tộc

Các nghiên cứu trên thế giới không ghi nhận sự khác biệt về khả năng mắc SXHD giữa người da màu và người da trắng, nhưng người da đen ít nhập viện vì bệnh hơn và cũng ít bị SXHD nặng hơn. Nguyên nhân về sự khác biệt này đến nay vẫn chưa có lời giải đáp thỏa đáng.

Tại Việt Nam, hiện chưa có phân tích về yếu tố dịch tễ chủng tộc trên bệnh nhân SXHD.

Một số đặc điểm di truyền, chẳng hạn như các biến thể của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) hoặc polymorphism của $Fc\gamma$ receptor ($Fc\gamma RIIa$), có thể ảnh hưởng đến tính cảm nhiễm và nguy cơ tiến triển thành bệnh nặng. Cơ chế này giải thích tại sao có chủng tộc lại bị nhiễm với vi rút Dengue cao hơn các chủng tộc khác.

7. Các yếu tố nguy cơ thúc đẩy dịch bệnh

Sự gia tăng và lan rộng không ngừng của SXHD trên toàn cầu và tại Việt Nam là hệ quả của một mạng lưới tương tác phức tạp giữa các yếu tố về môi trường, nhân khẩu học, xã hội và sinh học. Việc nhận diện và phân tích các yếu tố này là chìa khóa để hiểu rõ động lực của dịch và xây dựng các biện pháp can thiệp hiệu quả.

7.1. Yếu tố nguy cơ thúc đẩy lây truyền dịch

7.1.1. Đô thị hóa không kiểm soát và gia tăng mật độ dân số

Quá trình đô thị hóa nhanh chóng, đặc biệt là sự hình thành các khu dân cư đông đúc, các khu nhà trọ tự phát và các công trường xây dựng, được xem là một trong những động lực chính thúc đẩy các vụ dịch SXHD bùng phát dữ dội^(22, 23). *Aedes aegypti*, véc tơ chính của bệnh, là loài muỗi có đặc tính ưa sống gần người (synanthropic) và sinh sản chủ yếu trong các dụng cụ chứa nước nhân tạo. Do đó, mật độ dân số cao không chỉ cung cấp nguồn máu dồi dào và liên tục cho muỗi, mà còn làm tăng đáng kể xác suất một con muỗi nhiễm vi rút có thể đốt và lây bệnh cho nhiều người trong một phạm vi hẹp. Tại Việt Nam, các vụ dịch lớn gần đây tại các thành phố như Hà Nội (2017) và TP. Hồ Chí Minh (2019, 2022) đều có điểm chung là sự bùng phát tại các quận nội thành có mật độ dân số cao hoặc các khu vực ven đô đang đô thị hóa mạnh mẽ, nơi có nhiều công trường và khu nhà trọ công nhân.

7.1.2. Quản lý phế thải và các ổ bọ gây nhân tạo

Việc quản lý chất thải rắn không hiệu quả tạo ra những “vườn ươm” muỗi lý tưởng và bền vững ngay trong lòng cộng đồng. Các vật dụng có khả năng chứa nước mưa như lốp xe cũ, chai lọ, hộp xốp, vỏ dừa, và các vật liệu xây dựng bị bỏ quên là những ổ sinh sản đặc biệt nguy hiểm của muỗi *Aedes* (Reiter, 1998). Không giống như các dụng cụ chứa nước sinh hoạt có thể được súc rửa, các vật phế thải này thường bị lãng quên, tích tụ nước liên tục và trở thành nơi duy trì quần thể véc tơ giữa các mùa dịch. Trứng muỗi có khả năng chịu khô hạn trong nhiều tháng, chỉ cần một trận mưa nhỏ là có thể nở thành lăng quăng. Do đó, việc không thu gom và xử lý triệt để phế thải chính là một trong những rào cản lớn nhất trong công tác phòng chống SXHD tại các đô thị.

7.1.3. Sự di chuyển của con người và giao thương toàn cầu

Trong kỷ nguyên toàn cầu hóa, sự gia tăng về du lịch, thương mại và di cư lao động đã trở thành một yếu tố then chốt trong việc phát tán vi rút

Dengue và các típ huyết thanh mới đến những khu vực xa xôi ⁽²⁴⁾. Con người trong giai đoạn ủ bệnh hoặc nhiễm vi rút không có triệu chứng chính là “phương tiện vận chuyển” vi rút hiệu quả nhất. Khi một người mang vi rút di chuyển từ vùng dịch đến một khu vực mới có sẵn véc tơ, họ có thể khởi phát một chu trình lây truyền mới trong cộng đồng. Tương tự, việc vận chuyển hàng hóa, đặc biệt là lớp xe cũ, đã được chứng minh là con đường phát tán trứng muỗi và cả loài *Aedes albopictus* đến các châu lục khác, góp phần mở rộng bản đồ dịch tễ của bệnh ⁽²⁵⁾.

7.1.4. Biến đổi khí hậu

Sự nóng lên toàn cầu và các hiện tượng thời tiết cực đoan như El Nino đang làm thay đổi rõ rệt mô hình dịch tễ của SXHD. Nhiệt độ ấm hơn không chỉ rút ngắn vòng đời của muỗi và thời gian ủ bệnh của vi rút trong muỗi (EIP), mà còn cho phép véc tơ sinh tồn và phát triển ở những vùng có độ cao lớn hơn hoặc các vùng cận nhiệt đới trước đây quá lạnh để duy trì dịch ⁽²⁶⁾. Các trận mưa lớn và lũ lụt tạo ra vô số ổ đọng nước tạm thời, trong khi các đợt hạn hán kéo dài lại thúc đẩy hành vi trữ nước của người dân, cả hai kịch bản này đều làm gia tăng nguy cơ bùng phát dịch.

7.1.5. Thói quen trữ nước sinh hoạt

Ở nhiều khu vực, đặc biệt là vùng nông thôn hoặc các khu đô thị thiếu nguồn nước máy ổn định, thói quen trữ nước sinh hoạt trong các dụng cụ như lu, vại, bể chứa là một yếu tố nguy cơ cố hữu. *Aedes aegypti* đặc biệt ưa thích đẻ trứng trong các dụng cụ chứa nước sạch và tĩnh. Nếu không được che đậy kín hoặc không được súc rửa thường xuyên (ít nhất mỗi tuần một lần), các bể chứa này sẽ trở thành nơi lý tưởng để muỗi hoàn thành vòng đời ngay trong và xung quanh nhà, làm tăng nguy cơ lây truyền trong gia đình ⁽²⁷⁾.

7.2. Yếu tố nguy cơ mắc bệnh và đối tượng nguy cơ

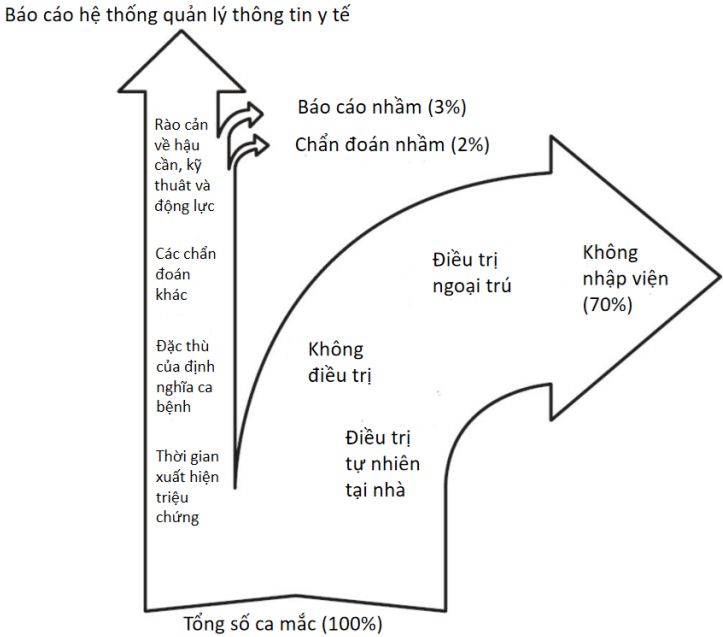
7.2.1. Miễn dịch cộng đồng và nhiễm trùng thứ phát

Mức độ miễn dịch của một cộng đồng với từng típ vi rút cụ thể quyết định quy mô và thời điểm của các vụ dịch. Các đợt dịch lớn thường xảy ra khi một lượng lớn dân số, đặc biệt là trẻ em sinh ra sau vụ dịch trước, trở nên cảm nhiễm với một típ vi rút đã vắng bóng trong một thời gian ⁽²⁸⁾. Đây cũng là yếu tố nguy cơ hàng đầu dẫn đến các ca bệnh nặng. Nhiễm trùng lần đầu (tiên phát) thường chỉ gây bệnh nhẹ, nhưng khi một người tái nhiễm với một típ huyết thanh khác (thứ phát), nguy cơ tiến triển thành SXHD nặng (có sốc hoặc xuất huyết) tăng lên đáng kể ⁽²⁹⁾. Đây là cơ chế chính giải thích tại sao trẻ em ở các vùng lưu hành nặng lại là đối tượng có nguy cơ cao nhất.

7.2.2. Gánh nặng bệnh tật không được báo cáo và vai trò của người nhiễm không triệu chứng

Một thách thức lớn trong công tác phòng chống dịch là phần lớn các ca nhiễm DENV không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ đến mức người bệnh không tìm đến cơ sở y tế. Các nghiên cứu ước tính có tới 75%

số ca nhiễm là không có triệu chứng ^(30, 31). Mặc dù không biểu hiện bệnh, những người này vẫn có đủ tải lượng vi rút trong máu để lây truyền cho muỗi, biến họ thành một “ổ chứa” vi rút tiềm ẩn nhưng cực kỳ hiệu quả trong cộng đồng ⁽³²⁾. Theo giả thuyết tảng băng trôi, mỗi trường hợp bệnh nặng được phát hiện chỉ là phần nổi của một tảng băng chìm gồm rất nhiều ca bệnh nhẹ và không triệu chứng không được báo cáo (Hình 2.12). Điều này làm cho việc khoanh vùng và dập dịch trở nên khó khăn hơn rất nhiều, vì chu trình lây truyền vẫn âm thầm tiếp diễn mà không bị phát hiện.



Hình 2.12. Giả thuyết về chuỗi báo cáo trường hợp nhiễm SXHD với mỗi nhánh đại diện cho lý do không báo cáo trường hợp SXHD⁽¹⁾

Tài liệu tham khảo

1. Brady OJ. Mapping the epidemiology of dengue. In: Gubler DJ, & Kuno, G., editor. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Wallingford, UK: CAB International; 2014.
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-7.
3. WHO. Ten threats to global health in 2019 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019/>]
4. WHO. WHO's response to health emergencies: annual report 2023 2024 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097452>].
5. Clarke JL, Ahyoung; Gupte, Pratik R.; Pigott, David M.; van Panhuis, Wilbert G; Brady, Oliver. OpenDengue: data from the OpenDengue database. 2023.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Twelve-month dengue virus disease case notification rate per 100,000 population, EU/EEA, March 2024 2024 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/twelve-month-dengue-virus-disease-case-notification-rate-100-000-population-march>].
7. Waggoner JJ, Gresh L, Mohamed-Hadley A, Balmaseda A, Soda KJ, Abeynayake J, et al. Characterization of Dengue Virus Infections Among Febrile Children Clinically Diagnosed With a Non-Dengue Illness, Managua, Nicaragua. J Infect Dis. 2017;215(12):1816-23.
8. Cục Phòng bệnh - Bộ Y tế. Báo cáo giám sát dịch tễ sốt xuất huyết năm 2025. Bộ Y tế, Việt Nam; 2025.
9. Tiến NTK. Ước tính chi phí điều trị sốt xuất huyết ở khu vực phía Nam. Tạp chí Y học dự phòng.

- 2010;XX(3 (111)):85-92.
10. Dương TN, Dược VT, Anh PT, Anh NTM, Nam VS. Đặc điểm dịch tễ học bệnh sốt xuất huyết dengue tại miền Bắc Việt Nam từ năm 1998 - 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 2022;32(2 Phụ bản):16-24.
11. Chiến VC, Thanh PN, Hùng NLM, Trang LTT, Nam VS. Thực trạng bệnh sốt xuất huyết dengue tại khu vực Tây Nguyên, giai đoạn 2000 - 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 2022;32(2 Phụ bản):46-52.
12. Dinh NV, Quang LC, Hải DT, Quốc ĐK, Thảo NTT, Quyền VT, et al. Đặc điểm dịch tễ học bệnh sốt xuất huyết dengue tại khu vực phía Nam giai đoạn 2001 - 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 2022;32(2 Phụ bản):25-35.
13. Harapan H, Michie A, Johan B, Shu PY, Mudatsir M, Sasmono RT, et al. Dengue viruses circulating in Indonesia: A systematic review and phylogenetic analysis of data from five decades. *Reviews in Medical Virology*. 2019;29(4).
14. Nogueira ML, Cintra MAT, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JCV, et al. Efficacy and safety of Butantan-DV in participants aged 2 to 59 years through an extended follow-up: results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, multicentre trial in Brazil. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(11):1234-44.
15. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Global Health*. 2024;12(2):e257-e70.
16. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends in Microbiology*. 2014;22(3):138-46.
17. Liu-Helmersson J, Brännström Å, Sewe MO, Semenza JC, Rocklöv J. Estimating Past, Present, and Future Trends in the Global Distribution and Abundance of the Arbovirus Vector *Aedes aegypti* Under Climate Change Scenarios. *Frontiers in Public Health*. 2019;7.
18. Han BA, Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of *Aedes*-borne virus transmission risk with climate change. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2019;13(3).
19. Hà VH, Hà TTT, Thái PQ, Nghĩa ND, Nam VS, Dương TN. Sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam giai đoạn 1999 - 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 2022;32(2 Phụ bản):9-15.
20. Carvalho MS, Taurel A-F, Luong CQ, Nguyen TTT, Do KQ, Diep TH, et al. Age distribution of dengue cases in southern Vietnam from 2000 to 2015. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2023;17(2).
21. Halstead SB. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ, & Kuno, G., editor. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford, UK: CAB International; 1997. p. 23-44.
22. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):480-96.
23. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med Clin North Am*. 2008;92(6):1377-90, x.
24. Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1508-15.
25. Reiter P, Sprenger D. The used tire trade: a mechanism for the worldwide dispersal of container breeding mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc*. 1987;3(3):494-501.
26. Morin CW, Comrie AC, Ernst K. Climate and dengue transmission: evidence and implications. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11-12):1264-72.
27. Schmidt WP, Suzuki M, Thiem VD, White RG, Tsuzuki A, Yoshida LM, et al. Population density, water supply, and the risk of dengue fever in Vietnam: cohort study and spatial analysis. *PLoS Med*. 2011;8(8):e1001082.
28. Reich NG, Shrestha S, King AA, Rohani P, Lessler J, Kalayanarooj S, et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130414.
29. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015;385(9966):453-65.
30. Asish PR, Dasgupta S, Rachel G, Bagepally BS, Girish Kumar CP. Global prevalence of asymptomatic dengue infections - a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;134:292-8.
31. Tien NTK, Luxemburger C, Toan NT, Pollissard-Gadroy L, Huong VTQ, Van Be P, et al. A prospective cohort study of dengue infection in schoolchildren in Long Xuyen, Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(9):592-600.
32. Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(47):14688-93.

CHƯƠNG 3. MUỖI TRUYỀN BỆNH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI VI RÚT DENGUE

GS. TS. Vũ Sinh Nam, TS. Nguyễn Thành Đông

Nguồn gốc phát hiện vai trò của muỗi truyền bệnh sốt xuất huyết dengue

Trước thế kỷ 20, nguyên nhân lan truyền bệnh SXHD chưa được xác định rõ ràng. Ban đầu, cũng như nhiều bệnh truyền nhiễm khác lúc bấy giờ, bệnh được nghi ngờ lây qua tiếp xúc trực tiếp giữa người với người, hoặc qua không khí. Bước ngoặt hiểu rõ vai trò của muỗi trong truyền bệnh xảy ra vào đầu thế kỷ 20. Năm 1903, Graham là người đầu tiên chứng minh rằng muỗi có thể truyền bệnh SXHD⁽¹⁾. Đến năm 1906, Bancroft xác nhận muỗi *Aedes aegypti* chính là vật chủ trung gian truyền vi rút Dengue từ người bệnh sang người khỏe mạnh⁽¹⁾. Sau đó, các nghiên cứu ở Philippines, Indonesia, Tây Thái Bình Dương đã chứng minh *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* cũng là những véc tơ truyền bệnh SXHD⁽¹⁾. Tại các đảo thuộc khu vực Thái Bình Dương, muỗi *Aedes polynesiensis* trong nhóm *Aedes scutellaris* cũng như một số loài muỗi ít phổ biến khác cũng được xem là truyền bệnh SXHD⁽¹⁾. Muỗi *Aedes albopictus* là loài muỗi địa phương và được cho là có liên quan đến lây truyền bệnh SXHD ở khu vực Tây Thái Bình Dương từ đầu thế kỷ thứ 19⁽¹⁾. Trong số các loài muỗi du nhập vào khu vực này, thì muỗi *Aedes aegypti* được xem là véc tơ truyền bệnh quan trọng nhất.

Như vậy, các nghiên cứu ở cuối thế kỷ 19 và đầu thế kỷ 20 đã đóng vai trò quan trọng trong việc hiểu rõ cơ chế lây truyền bệnh SXHD, từ đó mở đường cho các biện pháp phòng chống bệnh hiệu quả hơn. Phát hiện của Graham (1903) và Bancroft (1906) đã đặt nền móng cho các chiến lược kiểm soát muỗi trong y học hiện đại.

1. Thành phần loài muỗi truyền bệnh

Muỗi *Aedes* spp. thuộc phân họ *Culicinae*, được Linnaeus mô tả từ năm 1767, có nguồn gốc từ châu Phi sau đó lan đến châu Mỹ và châu Á bằng con đường hàng hải⁽²⁾. Đến thế kỷ 19, tiếp tục lan truyền vào Đông Nam châu Á và cuối cùng đến khu vực Tây Thái Bình Dương. *Culicinae* là phân họ lớn nhất có khoảng hơn 3.069 loài với 110 giống, nhiều giống là véc tơ chính truyền nhiều bệnh cho con người⁽³⁾. Giống *Aedes* có vai trò quan trọng trong truyền bệnh sốt vàng, SXHD, bệnh do vi rút Chikungunya, Zika và một vài loài *Aedes* cũng là véc tơ truyền bệnh giun chỉ và vi rút khác⁽⁴⁾.

Tại Việt Nam, muỗi truyền bệnh SXHD xâm nhập vào cảng Sài Gòn (Thành phố Hồ Chí Minh) và Hải Phòng vào những năm đầu thế kỷ 20⁽⁵⁾. Hiện nay có hơn 44 loài muỗi *Aedes* ở Việt Nam. Véc tơ truyền bệnh SXHD đã xuất hiện ở hầu hết các tỉnh thành khu vực miền Nam, miền Trung, Tây Nguyên, miền Bắc; và véc tơ truyền bệnh chủ yếu vẫn là *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*, trong đó quan trọng nhất là *Aedes aegypti*⁽⁶⁾.

Bảng 3.1. Vị trí phân loại muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* theo hệ thống Linnaean (phân loại khoa học)

<i>Aedes aegypti</i> ⁽²⁾	<i>Aedes albopictus</i> ⁽⁷⁾
Giới động vật: <i>Animalia</i>	Giới động vật: <i>Animalia</i>
Ngành Chân đốt: <i>Arthropoda</i>	Ngành Chân đốt: <i>Arthropoda</i>
Lớp Côn trùng: <i>Insecta</i>	Lớp Côn trùng: <i>Insecta</i>
Bộ Hai cánh: <i>Diptera</i>	Bộ Hai cánh: <i>Diptera</i>
Họ muỗi: <i>Culicidae</i>	Họ muỗi: <i>Culicidae</i>
Phân họ: <i>Culicinae</i>	Phân họ: <i>Culicinae</i>
Giống: <i>Aedes</i>	Giống: <i>Aedes</i>
Phân giống: <i>Stegomyia</i>	Phân giống: <i>Stegomyia</i>
Loài: <i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i>	Loài: <i>Aedes (Stegomyia) albopictus</i>

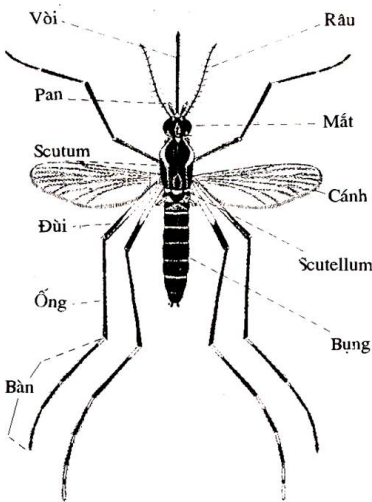
2. Đặc điểm sinh học, sinh thái

2.1. Đặc điểm hình thể

Kích thước: Muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* có kích thước nhỏ đến trung bình, khoảng 4 mm đến 7 mm, kích thước của muỗi còn phụ thuộc vào các yếu tố như nhiệt độ, dinh dưỡng, mật độ ấu trùng trong ổ sinh sản cũng như các điều kiện môi trường^(3, 8, 9).

Màu sắc: Muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* thường được gọi là muỗi vằn do có màu đen hoặc nâu đen với những vẩy trắng tạo thành những đốm trắng trên thân và chân muỗi⁽⁹⁾.

Cấu trúc cơ thể:



HÌNH THỂ MUỖI

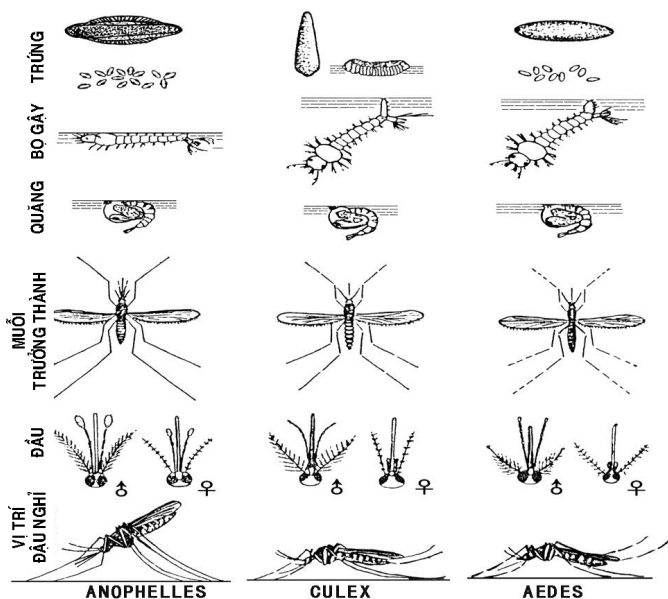
Hình 3.1. Muỗi *Aedes aegypti* trưởng thành

2.1.1. Cách phân biệt giống *Aedes* với các giống muỗi khác

Có ba giống muỗi đại diện véc tơ cho ba loại bệnh: sốt xuất huyết dengue (*Aedes*), viêm não Nhật Bản (*Culex*) và sốt rét (*Anopheles*). Ba giống muỗi này có thể phân biệt với nhau ở các giai đoạn phát triển (hình 3.2).

Trứng muỗi *Aedes* (truyền SXHD) được đẻ rời rạc bám vào thành dụng cụ chứa nước, có màu đen, có khả năng chịu hạn cao. Trứng muỗi *Culex* (truyền VNNB) màu nâu, nâu nhạt, tạo thành bè (khoảng 70 đến 100 trứng), giống như cánh thuyền, nổi trên mặt nước và không chịu hạn. Còn trứng muỗi *Anopheles* (truyền sốt rét) được đẻ rời rạc trên mặt nước, nổi trên mặt nước nhờ 2 phao ở bên, trứng cũng thường liên kết với nhau tạo thành mảng và không chịu hạn.

- Giai đoạn bọ gậy, do không có ống thở, nên bọ gậy muỗi *Anopheles* thường nổi nằm ngang (song song) sát với mặt nước. Bọ gậy *Culex* và *Aedes* có ống thở nên khi tiếp xúc với mặt nước thường tạo thành góc nhọn. Tuy nhiên có thể phân biệt giữa hai giống muỗi này nhờ vào kích thước của ống thở. Ống thở muỗi *Aedes* thường ngắn, mập và có màu tối, trong khi ống thở muỗi *Culex* thường mảnh, nhỏ và dài.
- Giai đoạn quăng: Giai đoạn này thường khó phân biệt hơn. Tuy nhiên có thể phân biệt qua phểu lấy oxi.
- Giai đoạn trưởng thành: Muỗi *Aedes* thường có màu đen với những đốm vẩy trắng trên thân và chân, muỗi *Culex* thường có màu nâu, khi đậu thường song song với giá thể, muỗi *Anopheles* thường màu nâu xen lẫn đốm trắng trên cánh và trên chân, khi đậu tạo thành góc nhọn với giá thể nên thường gọi là muỗi đòn sóc. Hình 3.2, Bảng 3.2 và 3.3 tóm tắt phân biệt các giống muỗi véc tơ thường gặp.



Hình 3.2. Nhận biết muỗi *Anopheles*, *Culex*, *Aedes* qua các giai đoạn phát triển

Bảng 3.2. Phân biệt giống *Aedes* với các giống muỗi thường gặp ở giai đoạn muỗi trưởng thành

Đặc điểm	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>	<i>Anopheles</i>
Màu sắc	Thường có màu đen, có đốm trắng (bạc) trên thân và chân. <i>Aedes aegypti</i> có vẩy trắng giống hình đàn lia trên lưng ngực.	Màu nâu hoặc xám đồng nhất. Ít khi có đốm hoặc vẩy trắng nổi bật.	Màu nâu sẫm hoặc đen. Có thể có những đốm vẩy trắng trên chân, cánh (tùy loài).
Kích thước	Nhỏ đến trung bình (thường 4-7 mm).	Nhỏ đến trung bình (tương đương <i>Aedes</i> , 4-6 mm hoặc lớn hơn tùy loài).	Có loài nhỏ, có loài trung bình (tùy thuộc loài <i>Anopheles</i>).
Tư thế đậu/Hoạt động hút máu	Khi đậu, thân muỗi gần song song mặt giá thể. Bụng thường hơi chúc xuống. Hoạt động hút máu chủ yếu ban ngày (một số loài chiều/tối).	Khi đậu, thân gần song song mặt giá thể nhưng thường ít chúc bụng như <i>Aedes</i> . Thường hoạt động hút máu về đêm.	Khi đậu, muỗi tạo thành góc ~45° so với mặt giá thể (gọi là muỗi đòn sóc). Hoạt động hút máu chủ yếu về đêm.
Xúc biện hàm (palp) ở muỗi cái	Ngắn hơn vòi (proboscis) đáng kể.	Ngắn, tương tự <i>Aedes</i> nhưng thường không có vẩy trắng trên thân.	Dài gần bằng vòi, rất dễ phân biệt với <i>Aedes</i> và <i>Culex</i> .
Nơi trú đậu, Ổ bọ gậy ưa thích	Thường trú đậu trong nhà. Bọ gậy trong dụng cụ chứa nước sinh hoạt, thường là nước sạch. Hoạt động ban ngày cả ở nông thôn và đô thị.	Thường trú đậu cả trong và ngoài nhà. Bọ gậy trong những ổ nước đọng giàu chất hữu cơ hoặc ngoài nhà, đồng ruộng. Hoạt động mạnh về đêm.	Thường trú đậu ngoài nhà, trong rừng. Bọ gậy trong vũng nước tạm thời, ven suối, nước chảy chậm. Hoạt động chủ yếu ban đêm.

Bảng 3.3. Phân biệt giống *Aedes* với các giống muỗi thường gặp ở giai đoạn bọ gậy

Đặc điểm	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>	<i>Anopheles</i>
Vị trí / Góc thở (lấy oxy)	Bọ gậy tạo góc nghiêng so với mặt nước.	Màu nâu hoặc xám đồng nhất. Ít khi có đốm hoặc vẩy trắng nổi bật.	Màu nâu sẫm hoặc đen Có thể có những đốm vẩy trắng trên chân, cánh (tùy loài).
Ống thở (siphon)	Ngắn và mập, có thể có một số lông tơ hoặc gai.	Dài và mảnh hơn <i>Aedes</i> , thường có nhiều lông, gai.	Không có ống thở, hô hấp qua khe hở ở đốt bụng.
Cách đẻ trứng Cách đẻ trứng	Đẻ rời rạc từng quả trên vách DCCN (ngay trên mực nước), trứng chịu khô hạn tốt. Khi có ngập nước, trứng nở thành ấu trùng.	Đẻ trứng thành bè dính với nhau (egg raft) nổi trên mặt nước.	Đẻ trứng từng quả, có phao ở hai bên, trứng nổi trên mặt nước.
Môi trường nước ưa thích	Nước sạch hoặc ít ô nhiễm: Bể, lu, xô, chậu, bình hoa, dụng cụ chứa nước trong và quanh nhà. Một số loài cũng đẻ trong hốc cây, nách lá, vỏ dừa.	Ở nước giàu chất hữu cơ, đồng ruộng, cống rãnh, đầm lầy.	Nước tương đối sạch, ruộng lúa, hồ ao, ven sông, suối, nước chảy chậm, vùng rừng núi có vũng nước.

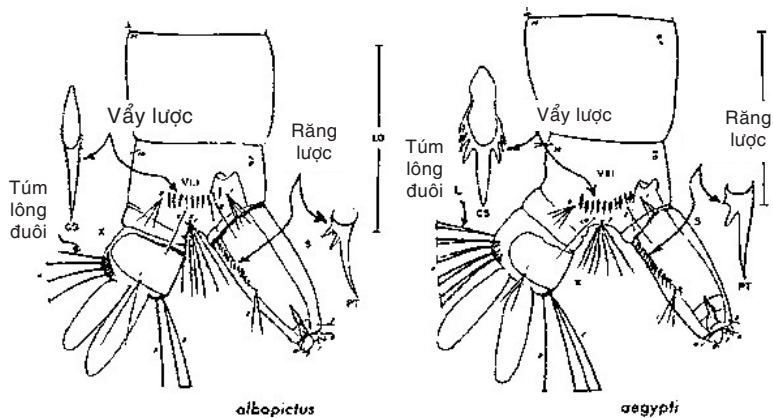
2.1.2. Cách phân biệt *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*⁽¹⁰⁾

2.1.2.1. Giai đoạn bọ gậy

Để phân biệt được hai loài muỗi *Aedes* ở giai đoạn bọ gậy dựa vào đặc điểm hình dạng của vẩy lược trên đốt bụng số 8 và răng lược trên ống thở được quan sát qua kính hiển vi.

Aedes aegypti: Vẩy lược có những răng nhỏ ở bên phát triển, răng lược có những gai khó xác định (Hình 3.3).

Aedes albopictus: Vẩy lược không có những răng nhỏ ở bên, răng lược có 3 gai nhỏ xác định.



Hình 3.3. Đặc điểm phân biệt giữa bọ gậy *Aedes albopictus* và *Aedes aegypti*

2.1.2.2. Giai đoạn muỗi trưởng thành



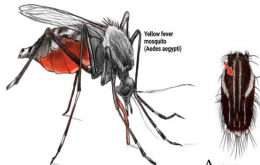
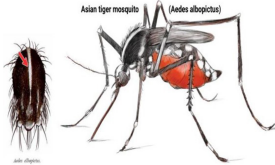
Aedes aegypti

Aedes albopictus

Hình 3.4. Hình thái của muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*

Có thể phân biệt muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* trưởng thành dựa vào hình thái, tập tính và môi trường của hai loài này theo bảng 3.4⁽¹⁰⁾:

Bảng 3.4. Đặc điểm phân biệt muỗi *Aedes aegypti* và muỗi *Aedes albopictus*

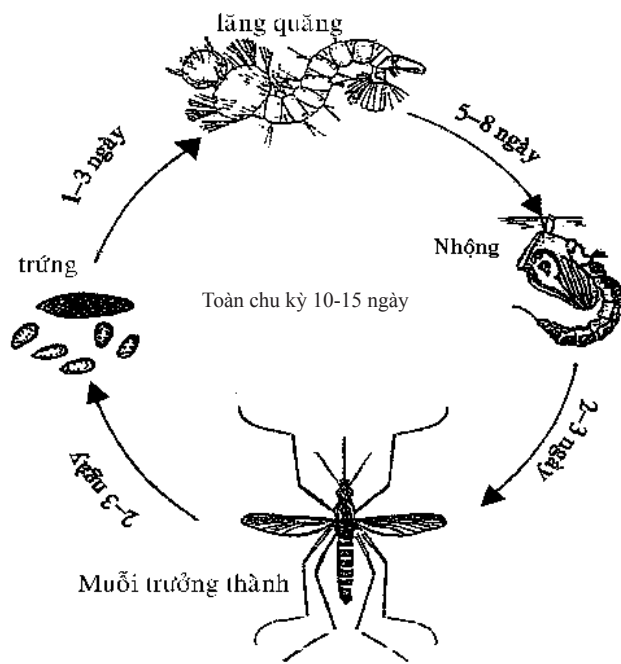
Đặc điểm	<i>Aedes aegypti</i>	<i>Aedes albopictus</i>
Tên thường gọi	Muỗi vằn Ai Cập hay muỗi vằn gây bệnh sốt vàng (Yellow fever mosquito)	Muỗi hổ châu Á (Asian tiger mosquito)
Vảy trắng trên lưng ngực (thorax)	Vảy trắng tạo thành hình đàn lya (lyre-shaped) trên lưng ngực 	Vảy trắng tạo đường thẳng chạy dọc giữa lưng ngực. 

Đặc điểm	<i>Aedes aegypti</i>	<i>Aedes albopictus</i>
Vẩy trắng trên chân	Chân có khoanh trắng-đen, nhưng thường ít hơn <i>Aedes albopictus</i> .	Chân có vệt trắng rõ rệt trên các đốt, tạo thành khoanh trắng-đen rất đặc trưng.
Phân bố và môi trường sống	Tập trung ở vùng đông dân cư, trú đậu trong nhà, đẻ trứng trong DCCN do người tạo ra.	Phân bố rộng ở nông thôn, ngoại ô, công viên, vườn, ven đô, rừng núi. Trú đậu chủ yếu ngoài nhà, đẻ trứng trong DCCN trong, ít ô nhiễm.
Tập tính hút máu	Thích hút máu người (anthropophilic). Thường hút máu vào ban ngày, có 2 đỉnh (sáng sớm và chiều muộn).	Đa thực, có thể hút máu người và động vật. Hoạt động hút máu ban ngày, có xu hướng ngoài trời nhiều hơn.
Vật chứa nước ưa thích để đẻ trứng	Trong và xung quanh nhà: Lu, chậu, bình hoa, bể chứa nước, xô, chậu, lốp xe, phế thải, chổ nước đọng sạch...	Ngoài trời: Chậu cảnh, lốp xe, vỏ dừa, hốc cây, các dụng cụ chứa nước mưa...
Khả năng chịu lạnh	Kém chịu lạnh hơn <i>Aedes albopictus</i> . Thường phân bố hạn chế ở vùng nhiệt đới, cận nhiệt đới.	Chịu lạnh tốt hơn <i>Aedes aegypti</i> . Có thể tồn tại ở các vùng có mùa đông nhẹ (nhiều quần thể có khả năng ngủ đông - (diapause).
Khả năng phát tán	Ngắn, khoảng 100 m quanh ổ bọ gậy, tùy vào điều kiện dinh dưỡng, thời tiết. Dễ phát tán thụ động qua tàu, xe...	Phạm vi bay có thể rộng hơn, 100-400 m, thậm chí 500-600 m. Dễ phát tán qua vận chuyển lốp xe cũ, hàng hóa...
Khả năng truyền bệnh	Véc tơ chính của SXHD, Zika, Chikungunya, sốt vàng.	Véc tơ SXHD, Zika, Chikungunya.

2.2. Vòng đời và đặc điểm các pha phát triển

Giống như các loài muỗi khác, chu kỳ phát triển của *Aedes* gồm bốn giai đoạn: Trứng, bọ gậy, quăng và muỗi trưởng thành, trong đó chỉ có giai đoạn trưởng thành liên quan trực tiếp tới việc truyền bệnh. Ba giai đoạn đầu gắn liền với môi trường nước, chỉ có giai đoạn muỗi trưởng thành sống

trên cạn. Để phòng chống có hiệu quả, những hiểu biết đầy đủ về sinh học, sinh thái của loài muỗi này đóng vai trò rất quan trọng^(3, 11-13).



Hình 3.5. Vòng đời của muỗi *Aedes*

Các giai đoạn phát triển của muỗi *Aedes*, bao gồm: giai đoạn trứng từ 2-3 ngày, giai đoạn từ trứng thành bọ gậy: 1-3 ngày, giai đoạn từ bọ gậy thành lăng quăng: 5-8 ngày, giai đoạn từ lăng quăng thành muỗi trưởng thành: 2-3 ngày. Tùy vào điều kiện nhiệt độ, độ ẩm, mật độ ấu trùng và nguồn dinh dưỡng mà thời gian của mỗi giai đoạn sẽ có thể ngắn hơn hoặc dài hơn một vài ngày.

2.2.1. Giai đoạn trứng

Muỗi *Aedes* đẻ trứng rời rạc từng quả, không kết thành bè như muỗi *Culex*. Trứng thường được đẻ trên thành dụng cụ chứa nước ngay trên mực nước (hồ, bể, lu, chậu, bình hoa, lốp xe cũ, vỏ dừa, hốc cây...) hoặc những nơi mực nước dao động. Số lượng trứng mỗi lần đẻ có thể dao động từ 50 -100 trứng (một số tài liệu ghi nhận 100-200 trứng, phụ thuộc vào lượng máu muỗi cái hút được)^(3, 10, 11, 14).

Thời gian phát triển phôi: Ở nhiệt độ và độ ẩm thích hợp, phôi thường hoàn tất trong 1-2 ngày (có tài liệu nói 2-3 ngày). Nhiệt độ thấp hơn, thời gian này có thể kéo dài đến 5 ngày. Theo Bhattacharya & Dey (1969), phôi *Aedes aegypti* phát triển nhanh gấp 2 lần ở 25°C so với 20°C; *Aedes albopictus* thường cần thời gian phôi lâu hơn *Aedes aegypti*.

Thời gian từ khi trứng được đẻ đến lúc nở: Phần lớn ấu trùng nở vào ngày thứ hai hoặc thứ ba. Một số trứng (đặc biệt *Aedes albopictus*) có thể trì hoãn nở đến ngày 100-160 (hoặc lâu hơn) trong điều kiện khô hạn. Đối

với *Aedes aegypti*, có trường hợp ghi nhận trứng nở ngày 44-45. Khi gặp nước và điều kiện thuận lợi, thời gian nở có thể chỉ vài giờ hoặc vài ngày, tùy mức độ kích thích từ môi trường.

Tỉ lệ nở của trứng phụ thuộc mức độ khô hạn, nhiệt độ, thành phần hóa học của nước, hàm lượng oxy, sự có mặt của vi sinh vật... Một số tài liệu ghi nhận 67% trứng nở thành ấu trùng sau khi để khô 3 tháng. Trong điều kiện khắc nghiệt hơn, tỉ lệ này có thể thấp hơn⁽¹¹⁾. Cơ chế kích thích nở: Khi trứng bị ngập nước, vi khuẩn và chất hữu cơ trong nước làm giảm sức căng oxy, tạo kích thích để ấu trùng phá vỏ. Một số trứng nở chỉ sau 15 phút ngập nước, nhưng số khác có thể cần ngập nước nhiều lần mới nở⁽¹⁵⁾.

Trứng muỗi *Aedes* có dạng hình bầu dục hoặc hình “điếu xì gà” (cigar-shaped), mặt trên phẳng, mặt dưới cong. Khi mới đẻ, trứng có màu trắng ngà, sau đó nhanh chóng chuyển sang màu đen bóng do sự hình thành của lớp vỏ ngoài (exochorion). Lớp vỏ này có cấu trúc tổ ong và tính không thấm nước, giúp trứng bám chắc vào bề mặt, đồng thời bảo vệ phôi khỏi điều kiện môi trường khắc nghiệt^(11, 12, 16, 17).

Kích thước của trứng muỗi *Aedes* khá nhỏ, thường trong khoảng 0,5 -1 mm (một số tài liệu ghi ~1 mm). Bề mặt trứng trơn láng hơn so với nhiều loài muỗi khác cũng đẻ trứng trong vật chứa nước^(3, 11, 12).

Khả năng chịu hạn là đặc tính sinh học nổi bật nhất của trứng muỗi *Aedes*. Trứng đã hoàn thành phát triển phôi (thường sau 1-2 ngày) có thể sống sót trong điều kiện khô hạn kéo dài từ 6 tháng đến hơn 1 năm (thậm chí có tài liệu đề cập 2-3 năm). Các nghiên cứu đầu thế kỷ 20 cho thấy 67% ấu trùng vẫn có thể nở ra từ trứng để khô 3 tháng. Trips (1967) ghi nhận tại Tanzania, 7-40% trứng *Aedes aegypti* sống sót sau 120 ngày khô hạn. Chính khả năng chịu hạn này làm khó khăn trong kiểm soát muỗi *Aedes*, vì trứng có thể dễ dàng được vận chuyển đi xa trong các dụng cụ khô và tái nở trở lại khi gặp nước^(11, 12, 17).

Tóm lại, trứng muỗi *Aedes* (đặc biệt *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*) có khả năng chịu hạn vượt trội và cơ chế nở của trứng phụ thuộc nhiều yếu tố môi trường (nhiệt độ, hóa học, nước, oxy, thức ăn...). Đặc tính này giải thích khả năng thích nghi cao của muỗi *Aedes* trong môi trường tự nhiên cũng như gây khó khăn cho công tác phòng chống. Việc hiểu biết về cấu trúc hình thể, thời gian phát triển, tỉ lệ nở và tính chịu hạn của trứng là cơ sở khoa học quan trọng để đưa ra chiến lược kiểm soát véc tơ hiệu quả, nhất là trong bối cảnh biến đổi khí hậu và sự gia tăng của các bệnh do muỗi truyền trên toàn cầu.

2.2.2. Giai đoạn lăng quăng/bọ gậy

Hình thể: Ấu trùng (bọ gậy) *Aedes* có đầu và ngực thường hơi dẹt hoặc hình bầu dục, bụng gồm 9 đốt. Trên đốt bụng cuối (đốt 8) thường có một hàng vảy lược (pecten) với số lượng 7-12 chiếc (tùy loài) và một ống siphon (ống khí) nhô lên dùng để hô hấp. Mang hậu môn (anal papillae) gồm 4 thùy ở phía cuối bụng, đóng vai trò trong điều hòa thẩm thấu. Bọ gậy *Aedes* bơi theo kiểu uốn lượn đặc trưng, phản ứng rất nhạy với sự thay

đổi ánh sáng hoặc tác động bên ngoài, chúng thường lặn xuống đáy khi bị tác động^(11-13, 16).

Kích thước: Bọ gây phát triển qua 4 giai đoạn (tuổi), kích thước tăng dần sau mỗi lần lột xác. Ở tuổi 1 (mới nở), bọ gây rất nhỏ, khó quan sát bằng mắt thường. Ở tuổi 4, chiều dài có thể đạt vài mm (khoảng 4-6 mm), tùy điều kiện môi trường (nhiệt độ, dinh dưỡng, mật độ ấu trùng)^(3, 11, 12).

Tuổi: Bọ gây muỗi *Aedes* trải qua 4 tuổi (4 lần lột xác), mỗi lần lột xác, kích thước và cấu trúc cơ thể có sự thay đổi: Tuổi 1 (mới nở), cơ thể rất mảnh, đầu và ngực trong suốt, chưa cứng. Tuổi 2: Thường sau 1-2 ngày. Phần đầu và ống thở bắt đầu cứng và sẫm màu hơn. Tuổi 3: Tăng đáng kể về kích thước ngực và bụng, tiếp tục lột xác khi đủ điều kiện. Tuổi 4: Giai đoạn cuối trước khi chuyển thành nhộng, giai đoạn này chiếm nhiều thời gian nhất (có thể kéo dài nếu thiếu thức ăn hoặc nhiệt độ thấp)⁽¹¹⁾. Sau tuổi 4, bọ gây lột xác thành nhộng (quăng). Giai đoạn quăng/nhộng kéo dài tồn tại khoảng 2-3 ngày (có thể hơn) trước khi vũ hóa thành muỗi trưởng thành. Theo Keirans và Fay (1968), ở 32,2°C, 26,7°C, 21,1°C và 15,6°C, thời gian phát triển của bọ gây *Aedes aegypti* từ tuổi 1 đến tuổi 4 kéo dài 5-9 ngày, 6-8 ngày, 10-13 ngày và > 33 ngày tùy điều kiện thức ăn và nhiệt độ của môi trường. Thời gian phát triển của tuổi 4 kéo dài hơn cả, chiếm tới 33,3% tổng số thời gian của tất cả các giai đoạn trước trưởng thành. Giai đoạn quăng chiếm 20,6%, tuổi 3 chiếm 17,5%, tuổi 1 chiếm 14,6%, tuổi 2 chiếm ít nhất, 13,9%⁽¹³⁾. Các tác giả cũng chứng minh 32°C là nhiệt độ thuận lợi nhất cho sự phát triển của *Aedes aegypti*. 36°C và 14°C là nhiệt độ tối đa và tối thiểu để bọ gây phát triển từ tuổi 1 đến trưởng thành. Ở 9-10°C, bọ gây chỉ có thể sống một thời gian nhất định^(12, 17).

Nơi sống và thời gian phát triển: Bọ gây *Aedes* thường ưa thích nước sạch, ít ô nhiễm (lu, chậu, bình hoa, lốp xe, vỏ dừa, bể chứa nước mưa...). Độ pH hơi axit (nước mưa, nước máy, nước giếng) được xem là phù hợp. Không sống được ở nước có độ mặn > 10 g/lít hoặc quá nhiều chất hữu cơ (nước cống rãnh). Tuy nhiên, vẫn có báo cáo tìm thấy bọ gây *Aedes* trong hồ phân tự hoại hoặc nguồn nước ô nhiễm, nơi thường là chỗ sinh sản của *Culex quinquefasciatus*⁽¹⁴⁾. Thời gian bọ gây phát triển phụ thuộc nhiệt độ, lượng thức ăn, mật độ ấu trùng. Trong điều kiện tối ưu (nhiệt độ khoảng 28-32°C, thức ăn dồi dào, mật độ thấp), thời gian từ trứng nở đến nhộng có thể chỉ 5-7 ngày. Thông thường, 7-14 ngày là khoảng phổ biến để bọ gây hoàn tất giai đoạn ấu trùng. Nhiệt độ <10°C hoặc >45°C khiến bọ gây không thể tồn tại. Ở 14°C bọ gây phát triển rất chậm và 36°C được xem là giới hạn trên, nếu cao hơn dễ gây chết. Các biến động về môi trường (mưa ngập, nước cạn, thay nước) thường gây tỉ lệ tử vong lớn trong quần thể bọ gây. Các tác giả đã chứng minh 32°C là nhiệt độ thuận lợi nhất cho sự phát triển của *Aedes aegypti*. Thời gian phát triển và tỉ lệ chết của bọ gây tỉ lệ thuận với mật độ cá thể^(11, 12, 17).

Thức ăn: Giai đoạn bọ gây là giai đoạn ăn và lớn. Bọ gây sử dụng túm lông miệng để lọc các sinh vật nhỏ (vi tảo, đơn bào), chất hữu cơ lơ lửng trong nước (Clements, 1992). Nếu thiếu thức ăn, thời gian phát triển sẽ kéo dài,

bọ gây yếu và muỗi trưởng thành nở ra có kích thước nhỏ. Bọ gây thường vận động tích cực, có thể gần bề mặt hoặc đáy để tìm kiếm thức ăn^(12, 13).

Tóm lại, giai đoạn lăng quăng/bọ gây là thời kỳ sinh trưởng quan trọng của muỗi *Aedes*. Trong giai đoạn này, ấu trùng hoạt động tích cực và ăn để phát triển qua 4 tuổi trước khi lột xác thành nhộng. Bọ gây *Aedes* thích sống ở nước sạch, có nhiệt độ ưa thích khoảng 28-32°C, pH hơi axit và nguồn thức ăn hữu cơ vừa đủ. Chúng không sống được ở ổ nước quá ô nhiễm, nhiệt độ quá thấp hoặc quá cao. Bọ gây ở các dụng cụ chứa nước (cả trong nhà và xung quanh nhà) là nguồn sinh sản của muỗi *Aedes*, đóng vai trò quan trọng trong dịch tễ các bệnh do muỗi *Aedes* truyền.

2.2.3. Giai đoạn quăng/nhộng

Quăng (hay nhộng): Là giai đoạn chuyển tiếp từ bọ gây sang muỗi trưởng thành. Không giống nhiều loài côn trùng biến thái hoàn toàn khác (như bướm, ong) có giai đoạn nhộng tĩnh, nhộng muỗi *Aedes* rất linh hoạt: Chúng phản ứng nhanh với rung động hoặc ánh sáng và tích cực vận động trong môi trường nước. Chức năng chính của nhộng là hoàn thiện quá trình biến thái (phát triển các cơ quan của giai đoạn trưởng thành: Cánh, chân, vòi...) để vũ hóa thành muỗi trưởng thành^(11, 12, 17).

Đặc điểm hình thái và tập tính: Quăng có dạng dấu phẩy (comma-shaped), phần đầu và ngực hợp lại thành phần đầu, ngực (cephalothorax) to hơn, chứa các cấu trúc đang phát triển của muỗi trưởng thành. Phần bụng cuộn lại, tạo nên dáng “quăng”. Chúng thường nổi trên mặt nước nhờ độ nổi của cơ thể, giúp nhộng dễ dàng hô hấp qua ống thở (trumpet) gắn ở phần lưng ngực. Khi bị tác động (ví dụ chạm vào nước), nhộng vận động rất nhanh xuống đáy để ẩn nấp. Giai đoạn này không ăn, vì ống tiêu hóa đã ngừng hoạt động để tập trung cho quá trình hình thành cơ quan trưởng thành^(1, 11, 13).

Thời gian phát triển: Khoảng 2-3 ngày là thời gian phổ biến của giai đoạn nhộng (quăng) trong điều kiện nhiệt độ thích hợp (khoảng 25-32°C). Ở nhiệt độ thấp hơn, thời gian có thể kéo dài; nhiệt độ cao hơn hoặc điều kiện bất lợi cũng ảnh hưởng đến tỉ lệ sống và tốc độ vũ hóa. Sau khi quá trình phát triển hoàn tất, nhộng vũ hóa (mở vỏ nhộng ở phần lưng) và muỗi trưởng thành chui ra, nghỉ ngơi trên mặt nước một lúc trước khi bay đi^(4, 12, 17).

Nơi sống: Quăng muỗi *Aedes* tiếp tục ở trong chính vật chứa nơi ấu trùng (bọ gây) phát triển. Đa phần nhộng tập trung ở mặt nước hoặc thành vật chứa, đặc biệt là nguồn nước sạch, ít ô nhiễm. Kích thước vật chứa không cần lớn: chỉ cần có một lượng nước đọng (lốp xe cũ, vỏ dừa, lọ hoa, vỏ lon, chậu nước mưa...) là đủ để nhộng sinh trưởng^(4, 12).

Giai đoạn quăng là giai đoạn cuối trước khi chuyển thành muỗi trưởng thành, vì vậy việc diệt quăng (cùng với bọ gây) là biện pháp quan trọng nhằm giảm quần thể muỗi. Tuy nhiên, do quăng không ăn và phản ứng nhanh với môi trường, các biện pháp diệt quăng bằng hóa chất (larvicides) có thể kém hiệu quả hơn so với bọ gây. Giảm/loại bỏ nơi chứa nước (đậy kín bể chứa, lật úp dụng cụ, vệ sinh môi trường...) là phương án tối ưu để ngăn chặn quăng phát triển thành muỗi trưởng thành.

2.2.4. Muỗi trưởng thành

Hình thể: Muỗi *Aedes* trưởng thành có kích thước nhỏ, màu đen hoặc nâu đen, có các vảy trắng trên chân và thân. *Aedes aegypti* có phần bụng thon dài, vảy trắng tạo thành hình đàn lia trên phần lưng ngực, trong khi *Aedes albopictus* nổi bật với một vạch vảy trắng thẳng rõ rệt trên phần lưng ngực^(4, 18).

Kích thước: *Aedes aegypti* có kích thước từ 4-7 mm, trong khi *Aedes albopictus* có kích thước nhỏ hơn, trung bình từ 4-6 mm⁽⁴⁾.

Thời gian phát triển: Sau khi thoát ra khỏi vỏ nhộng, muỗi nghỉ ngơi vài giờ để bộ xương ngoài và cánh cứng lại trước khi bay đi, thực hiện giao phối và tìm mồi. Muỗi cái cần hút máu để phát triển trứng, trong khi muỗi đực chỉ hút dịch hoa hoặc nhựa cây^(4, 11).

Hoạt động giao phối: Muỗi *Aedes* giao phối trong vòng 24-48 giờ sau khi nở. Quá trình giao phối thường diễn ra trong khi bay hoặc trên các bề mặt giá thể gần nơi sinh sản. Muỗi cái chỉ cần giao phối một lần để có đủ tinh trùng thụ tinh cho nhiều chu kỳ đẻ trứng. Trong quá trình giao phối, con đực bị thu hút bởi con cái đang tìm mồi, và giao phối thường diễn ra trong các môi trường gần vật chủ^(11, 19).

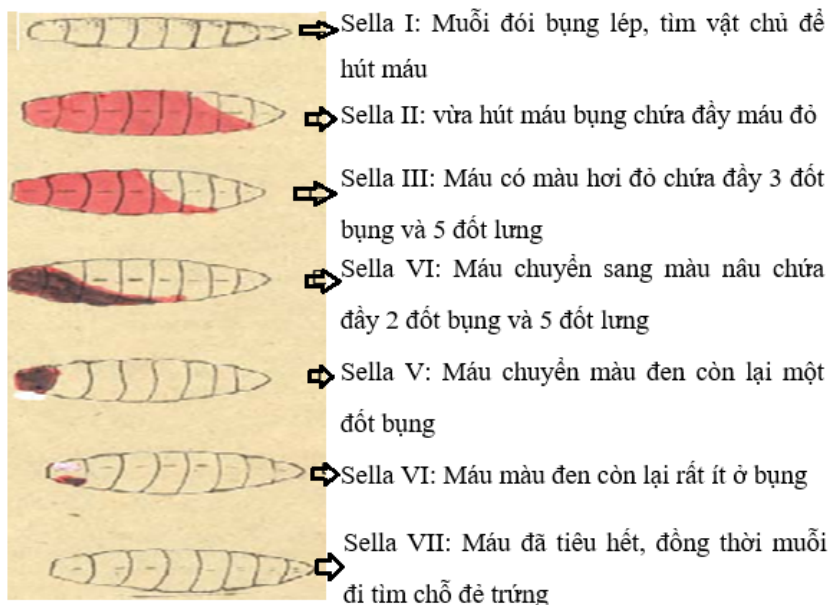
Vật chủ ưa thích: Muỗi *Aedes aegypti* thích hút máu người hơn các loài động vật khác. Chúng bị thu hút mạnh bởi mùi mồ hôi và khí CO₂ từ hơi thở của người. Ngược lại, *Aedes albopictus* là loài đa thực, có thể hút máu nhiều loại động vật như chim, bò sát và động vật có vú nhỏ, nhưng vẫn ưu tiên hút máu người khi có cơ hội^(12, 20).

Nơi trú đậu: Muỗi *Aedes aegypti* thường trú đậu trong nhà, trên các vật dụng như quần áo, rèm cửa, tường và gầm giường. Chúng thích các nơi tối và mát mẻ. Ngược lại, *Aedes albopictus* thích trú đậu ở các bụi cây, đám cỏ và khu vực xung quanh và ngoài nhà. Sự khác biệt này khiến *Aedes aegypti* có vai trò chính trong truyền bệnh SXHD tại cộng đồng.

Hoạt động tìm mồi (hút máu): Muỗi cái *Aedes* cần hút máu để cho trứng phát triển, chu trình hút máu và đẻ trứng còn gọi là chu kỳ sinh thực. Chúng hoạt động hút máu chủ yếu vào ban ngày, với hai đỉnh cao điểm vào sáng sớm và chiều muộn. Quá trình hút máu thường kéo dài khoảng 1-2 phút và chúng có thể hút máu nhiều lần trong một chu kỳ sinh thực, làm tăng nguy cơ lây lan vi rút Dengue.

Chu kỳ tiêu sinh: là khoảng thời gian từ khi muỗi hút máu cho đến khi đẻ trứng. Chu kỳ này thường kéo dài từ 2-5 ngày, phụ thuộc vào nhiệt độ môi trường. Ở nhiệt độ cao, chu kỳ này có thể ngắn hơn, giúp muỗi sinh sản nhanh hơn. Muỗi *Aedes aegypti* thường hút máu nhiều lần trong một chu kỳ tiêu sinh.

Chu kỳ tiêu sinh gồm 7 giai đoạn (gọi là 7 sella):



Hình 3.6. Chu kỳ tiêu sinh và phát triển trứng trong cơ thể muỗi

Số lượng trứng đẻ: Mỗi lần sinh sản, muỗi cái *Aedes* có thể đẻ khoảng từ 60-200 trứng tùy thuộc vào lượng máu hút được. *Aedes aegypti* là loài tiến hóa do có sự hoà hợp tiêu sinh cao (hút được máu bao nhiêu thì trứng phát triển bấy nhiêu). Trứng thường được đẻ rời rạc trên bề mặt các dụng cụ chứa nước như lu, vại, bể hoặc phế thải. Trong điều kiện thuận lợi, số lượng trứng này có thể tăng lên đáng kể, và trứng có khả năng nở khi gặp nước.

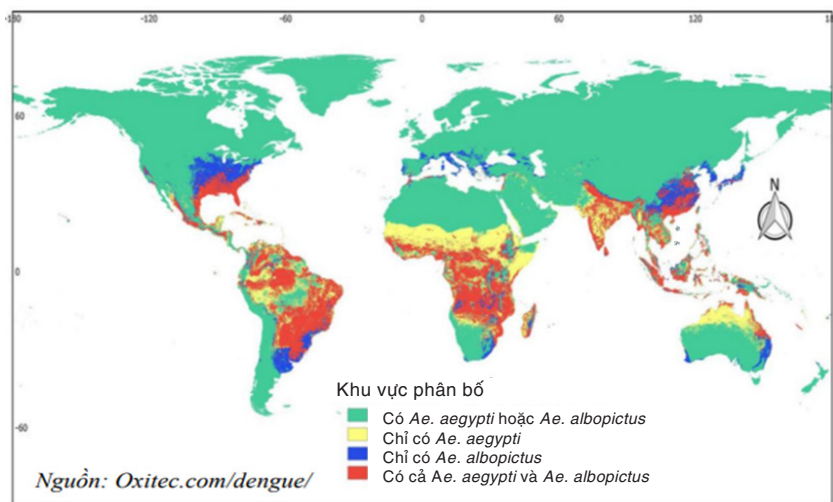
Sự phát tán chủ động: Thông thường, muỗi *Aedes* có khả năng bay và phát tán trong khoảng cách ngắn từ 50-400 m xung quanh ổ bọ gậy. Phạm vi hoạt động của chúng phụ thuộc vào điều kiện môi trường và khả năng tìm kiếm vật chủ hoặc tìm nơi sinh sản. Trong một số trường hợp, nếu không có các vật chứa phù hợp, muỗi cái đang mang trứng có thể bay tới 3 km để tìm nơi đẻ trứng. Khoảng phát tán chủ động của muỗi đực hẹp hơn muỗi cái.

Tỉ lệ sống sót của muỗi *Aedes* trưởng thành phụ thuộc vào nhiều yếu tố như nhiệt độ, độ ẩm và nguồn thức ăn. Trong điều kiện môi trường lý tưởng, tỉ lệ sống sót có thể đạt từ 70-80%. Tỉ lệ tử vong cao nhất thường xảy ra trong tuần đầu sau khi nở, nhưng những con sống sót có thể tồn tại đến hơn một tháng.

Tuổi thọ: Muỗi *Aedes* cái có tuổi thọ trung bình từ 20-40 ngày, trong khi muỗi đực sống ngắn hơn, từ 9-12 ngày. Trong điều kiện phòng thí nghiệm, muỗi cái có thể sống tới 163 ngày, thậm chí hơn⁽¹²⁾. Tuổi thọ của muỗi bị ảnh hưởng lớn bởi điều kiện môi trường như nhiệt độ, độ ẩm và thiên địch. Khi nhiệt độ thấp và độ ẩm cao, muỗi có khả năng sống lâu hơn.

2.3. Sự phân bố

2.3.1. Sự phân bố của muỗi *Aedes* trên thế giới



Hình 3.7. Phân bố của *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* trên thế giới

Cả hai loài *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* đều có sự phân bố rộng khắp trên thế giới, tập trung ở các khu vực nhiệt đới và cận nhiệt đới.

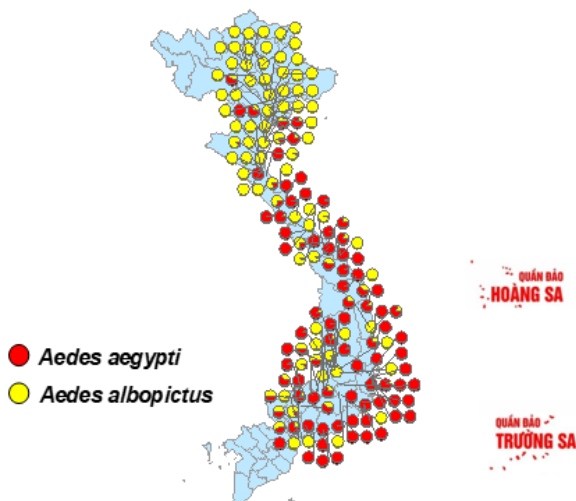
Aedes aegypti: Có nguồn gốc từ khu vực nhiệt đới châu Phi, đã lan rộng ra nhiều châu lục thông qua các hoạt động giao lưu thương mại và sự di chuyển của con người. *Aedes aegypti* có mặt ở các khu vực nhiệt đới và cận nhiệt đới, từ khoảng 40 độ vĩ Bắc đến 40 độ vĩ Nam. Hiện loài muỗi này ghi nhận phân bố ở 142 quốc gia trên cả 5 châu lục. Các khu vực có mật độ muỗi *Aedes aegypti* cao gồm châu Á, châu Mỹ và châu Phi. Ở các vùng bán khô hạn như Ấn Độ, *Aedes aegypti* là véc tơ chính trong khu vực đô thị và quần thể muỗi biến động theo lượng mưa và thói quen tích trữ nước. Ở khu vực Đông Nam Á, nơi có lượng mưa hằng năm lớn hơn 200 cm, quần thể *Aedes aegypti* ổn định hơn, loài muỗi này có mặt ở cả khu vực đô thị, bán đô thị và nông thôn. Các quốc gia như Indonesia, Myanmar và Thái Lan có mật độ muỗi *Aedes* cao ở các khu vực bán đô thị do tập quán trữ nước phổ biến. Các quốc gia như Brazil, Ấn Độ, Indonesia và Philippines, Việt Nam là những khu vực có mật độ muỗi *Aedes aegypti* cao nhất và thường xuyên xảy ra các vụ dịch SXHD lớn. Sự gia tăng mật độ muỗi liên quan đến các yếu tố như biến đổi khí hậu, sự gia tăng nhiệt độ và đô thị hóa nhanh chóng⁽⁴⁾.

Aedes albopictus: Còn gọi là muỗi hổ châu Á, phân bố chủ yếu ở châu Á, châu Mỹ và châu Phi. *Aedes albopictus* có mặt tại hơn 70 quốc gia trên thế giới. Loài muỗi này thích nghi tốt với nhiều môi trường khác nhau và chịu lạnh tốt hơn *Aedes aegypti*, giúp chúng mở rộng phân bố đến các khu vực ôn đới. Sự phát triển của *Aedes albopictus* thường liên quan đến các khu vực có nhiều cây và thảm thực vật. Chúng thường sinh sản ở các ổ nước tự nhiên như hốc cây, kẽ lá và các dụng cụ chứa nước ngoài nhà.

Việc mở rộng phạm vi của loài này được cho là do sự gia tăng vận chuyển hàng hóa quốc tế và quá trình đô thị hóa.

2.3.2. Sự phân bố của muỗi *Aedes* ở Việt Nam

Việt Nam là nước có khí hậu nhiệt đới, có sự phân bố rộng rãi của hai loài muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*. Theo chương trình phòng chống SXHD quốc gia, muỗi *Aedes* có mặt ở khắp mọi vùng miền trên lãnh thổ Việt Nam. Tuy nhiên, sự phân bố cụ thể của hai loài này lại có sự thay đổi tùy theo khu vực địa lý và sinh cảnh. Muỗi *Aedes aegypti* có sự phân bố giảm dần từ Nam lên Bắc, và ngược lại muỗi *Aedes albopictus* phân bố có chiều hướng giảm dần từ Bắc xuống Nam.



Hình 3.8. Sự phân bố *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* ở Việt Nam.

Nguồn số liệu: Cục Y tế dự phòng - Bộ Y tế, 2020.

Tại miền Bắc, *Aedes albopictus* phân bố rộng, trong khi *Aedes aegypti* tập trung ở đô thị và có xu hướng quay trở lại, kéo theo sự lan rộng của dịch SXHD. Ở miền Nam, miền Trung và Tây Nguyên, *Aedes aegypti* là véc tơ chính gây dịch, chiếm ưu thế tại các đô thị, vùng đồng bằng, còn *Aedes albopictus* hiện diện chủ yếu ở các vùng nông thôn. Theo WHO, đô thị hóa và biến đổi khí hậu thúc đẩy mở rộng phạm vi và kéo dài mùa sinh sản của muỗi *Aedes*.

3. Ổ bọ gây nguồn của muỗi *Aedes*

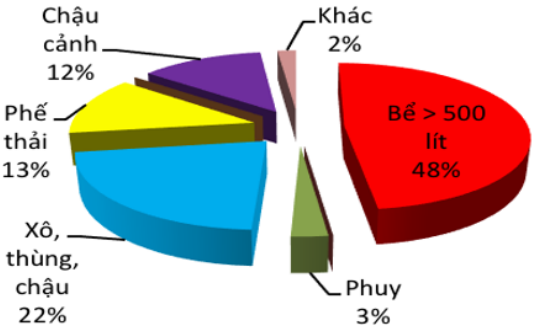
Xác định ổ bọ gây nguồn (OBGN) là hoạt động thiết yếu trong công tác phòng chống SXHD tại cộng đồng. Việc xác định OBGN giúp nhận diện nơi muỗi *Aedes* sinh sản tập trung, từ đó xây dựng các biện pháp phòng chống phù hợp theo từng vùng miền và từng thời điểm cụ thể⁽⁶⁾. Phân bố OBGN ở Việt Nam cho thấy cả hai loài muỗi truyền bệnh SXHD, *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* đều lưu hành rộng khắp các vùng: Bắc, Trung, Nam và Tây Nguyên. Tình hình phân bố và OBGN của muỗi truyền bệnh SXHD tại Việt Nam có sự khác biệt đáng kể giữa các vùng miền, phụ thuộc vào đặc điểm khí hậu, địa hình và tập quán sinh hoạt. Nhận diện rõ

các đặc điểm này là yếu tố quan trọng trong việc xây dựng các biện pháp can thiệp phù hợp.

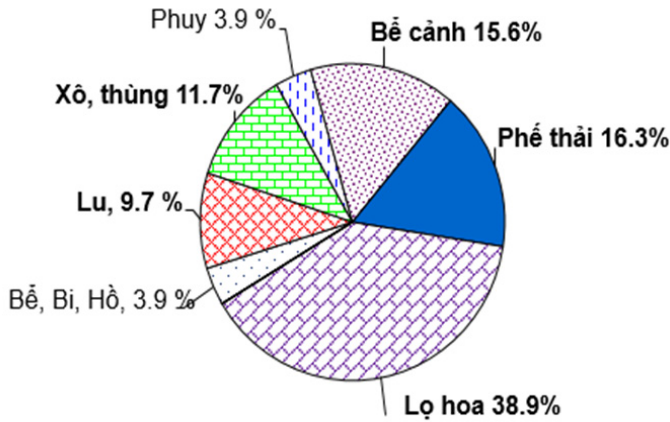
Miền Nam



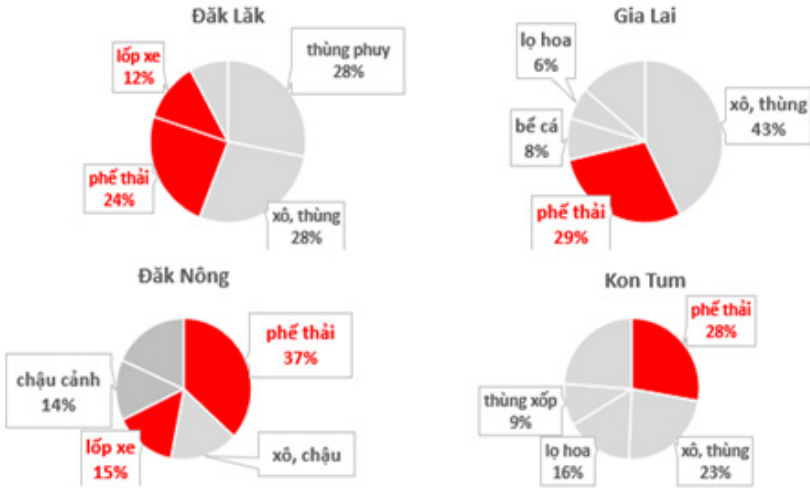
Miền Bắc



Miền Trung



Tây Nguyên



Hình 3.9. Ổ bọ gây nguồn *Aedes aegypti* tại các khu vực ở Việt Nam năm 2022 (nguồn các Viện Vệ sinh dịch tễ và Viện Pasteur, 2022)

Miền Nam có khí hậu nhiệt đới gió mùa với mùa mưa kéo dài từ tháng 5 đến tháng 11, thời điểm bọ gây phát triển mạnh nhất. Đây cũng là vùng có sự đa dạng lớn nhất về OBGN, cả trong nhà (lu nước, chậu cây cảnh, bình hoa) và ngoài trời (lốp xe, vỏ dừa, thùng xốp, chai lọ, máng nước, rãnh nước đọng). Khu vực đô thị đông đúc với hệ thống thoát nước yếu, cùng tập quán sinh hoạt không che đậy dụng cụ chứa nước, càng làm tăng khả năng xuất hiện OBGN. Mật độ bọ gây tại miền Nam là cao nhất cả nước, với trung bình 147,6 con/hộ năm 2022. Nghiên cứu tại TP. Hồ Chí Minh, Đồng Nai và Cần Thơ cho thấy 45% ổ bọ gây phát hiện trong chậu cây và lu nước; 30% trong lốp xe, thùng xốp; và 20-25% trong chai lọ, phế thải và ao nước đọng. Tại Đồng Tháp, 35% số hộ có bọ gây trong chậu cây; TP. Hồ Chí Minh ghi nhận 42% lốp xe cũ có bọ gây^(21, 22).

Miền Bắc, khí hậu nhiệt đới ẩm gió mùa với bốn mùa rõ rệt, đặc biệt là mùa hè nóng ẩm, tạo điều kiện thuận lợi cho muỗi *Aedes* phát triển. Các kết quả điều tra cho thấy ổ bọ gây tập trung chủ yếu trong các dụng cụ chứa nước sinh hoạt như bể lớn trên 500 lít, xô, thùng. Ngoài ra, ở nông thôn và ven đô, các vật dụng phế thải như chai lọ, xô chậu, lốp xe ngoài trời không che đậy cũng làm gia tăng số lượng ổ bọ gây ngoài trời. Mật độ bọ gây trung bình hằng năm tại miền Bắc thấp hơn các vùng khác trên cả nước, trung bình 22,8 bọ gây/hộ (năm 2022). Nghiên cứu tại Hà Nội, Hải Phòng và Nam Định ghi nhận khoảng 35-40% ổ bọ gây xuất hiện trong các dụng cụ chứa nước trong nhà, 25-30% ở dụng cụ ngoài trời, còn lại ở vật dụng phế thải và môi trường tự nhiên. Mức độ phân bố rộng nhưng mật độ thấp có thể liên quan đến mùa đông lạnh và ý thức phòng bệnh ở người dân.

Miền Trung có khí hậu phân hóa rõ rệt giữa mùa khô và mùa mưa. Vào mùa mưa, lượng mưa lớn tạo ra nhiều điểm nước đọng, trong khi mùa khô khiến người dân phải trữ nước trong các lu, chum, thùng phi, làm tăng

nguy cơ hình thành các ổ bọ gây. Ổ bọ gây phân bố cả trong nhà và ngoài trời, thường xuất hiện ở lọ hoa, bể cảnh, máng nước gia súc, thùng xốp và các phế thải như vỏ dừa, lốp xe. Sự thay đổi phân bố ổ bọ gây theo thời gian được thể hiện rõ qua khảo sát tại Khánh Hòa, khi tỉ lệ ổ trong lọ hoa giảm dần sau các đợt điều tra, trong khi bể cảnh và lốp xe tăng lên. Mật độ bọ gây trung bình tại miền Trung năm 2022 là 107,6 bọ gây/hộ, cao hơn miền Bắc khoảng 4-5 lần. Kết quả giám sát OBGH năm 2022 ở miền Trung cho thấy bọ gây ở lọ hoa 38,9%, phế thải 16,3%, bể cảnh 15,6%, xô thùng 11,7%, lu 9,7%.

Tây Nguyên, với địa hình cao nguyên và khí hậu chia rõ hai mùa. Trong mùa khô, do thiếu nước, người dân thường tích trữ nước trong bể, chum, thùng và can nhựa, đây là nguồn bọ gây chính. Trong mùa mưa, nước đọng ở các dụng cụ phế thải, hốc cây, khe đá, máng nước gia súc là OBG. Mật độ trung bình tại Tây Nguyên dao động từ 100-120 bọ gây/hộ, tương đương với miền Trung. Khảo sát tại Đắk Lắk ghi nhận 48% bể chứa nước có bọ gây; Gia Lai ghi nhận 35% hốc cây có chứa bọ gây. Khoảng 50% ổ bọ gây xuất hiện trong dụng cụ chứa nước nhân tạo, 30% ở máng nước và rãnh mưa, còn lại trong vật dụng tự nhiên và phế thải ngoài trời. Địa hình đồi núi và dân cư phân tán khiến công tác kiểm soát OBGH tại khu vực này còn gặp nhiều khó khăn ⁽²³⁾.

Tóm lại, đặc điểm phân bố và mật độ bọ gây có sự khác biệt rõ rệt giữa các vùng, thay đổi theo thời tiết, mùa vụ và tập quán sinh hoạt. Việc điều tra OBGH cần được tiến hành thường xuyên, thích ứng linh hoạt theo địa phương, nhằm nâng cao hiệu quả trong công tác kiểm soát véc tơ truyền bệnh SXHD.

4. Mối liên quan giữa véc tơ và vi rút Dengue

Mối liên quan giữa véc tơ và vi rút Dengue không chỉ đơn thuần là một quá trình truyền bệnh, mà là sự tương tác phức tạp chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố sinh học, môi trường và hành vi con người. Hiểu rõ mối liên quan muỗi - vi rút, thời gian ủ bệnh trong cơ thể muỗi, khả năng sinh sản và phân bố của véc tơ sẽ giúp tăng cường hiệu quả trong công tác giám sát, dự báo và phòng chống dịch bệnh.

4.1. Mối liên quan giữa lượng vi rút trong máu và khả năng lây nhiễm cho muỗi

4.1.1. Trong cơ thể sống (*in vivo*)

Nồng độ vi rút Dengue trong máu - ở người bệnh SXHD biến đổi theo từng ngày mắc bệnh, cũng như giữa các cá nhân và giữa các đợt dịch, dù cùng nhiễm một típ vi rút Dengue. Theo một số nghiên cứu (Kuberski et al., 1977; Gubler et al., 1978, 1979, 1981), nồng độ vi rút thường đạt đỉnh trong 3 ngày đầu tiên của bệnh, dao động từ dưới 10^3 đến hơn 10^8 MID₅₀/ml huyết thanh. MID₅₀ (Median Infectious Dose): Là lượng vi rút cần thiết để gây nhiễm cho 50% số muỗi nhạy cảm khi tiêm qua ngực.

Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có đủ dữ liệu để xác định chính xác ngưỡng nồng độ vi rút máu cần thiết để muỗi bị nhiễm vi rút Dengue trong điều

kiện tự nhiên, do khó khăn trong việc cho muỗi hút máu trực tiếp từ người bệnh hoặc từ các loài linh trưởng nhiễm vi rút.

Thí nghiệm trên động vật linh trưởng (bao gồm tinh tinh) cho thấy mức nồng độ vi rút máu thấp hơn đáng kể so với ở người, khiến kết quả khó so sánh. Một số nghiên cứu sử dụng kỹ thuật kém nhạy nên không thể cung cấp số liệu định lượng chính xác về mức độ nồng độ vi rút máu tương ứng với khả năng lây nhiễm cho muỗi.

Tuy vậy, khi sử dụng phương pháp định lượng hiện đại và nhạy hơn, các nghiên cứu ghi nhận như sau:

40% muỗi *Ae. tongae* bị nhiễm sau khi hút máu từ người bệnh có viremia DENV-2 ở mức $3 \times 10^4 \text{ MID}_{50}/\text{ml}$.

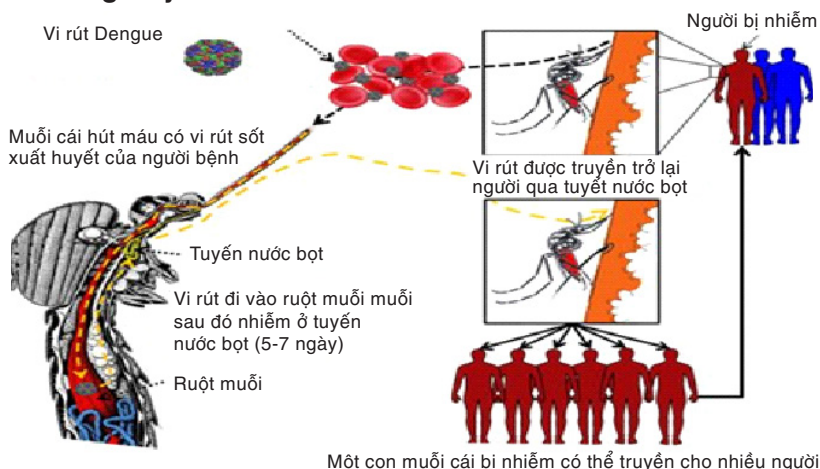
Muỗi *Ae. polynesiensis* từ American Samoa bị nhiễm với tỉ lệ 78,6% và 8,0% khi hút máu từ người bệnh có nồng độ vi rút máu lần lượt là 9×10^6 và $3 \times 10^6 \text{ MID}_{50}/\text{ml}$.

Muỗi *Aedes albopictus* có tỉ lệ nhiễm 100%, 50% và 30% khi tiếp xúc với các mức nồng độ vi rút máu tương ứng là 10^8 , 10^6 và $10^5 \text{ MID}_{50}/\text{ml}$.

4.1.2. Trong môi trường thí nghiệm (in vitro)

Do khó khăn trong việc cho muỗi hút máu từ vật chủ nhiễm vi rút Dengue tự nhiên, phần lớn các thí nghiệm lây truyền vi rút đều được thực hiện bằng hỗn hợp máu nhân tạo chứa vi rút. Tuy nhiên, để gây nhiễm qua hỗn hợp máu này, cần sử dụng nồng độ vi rút cao hơn nhiều (thường gấp vài lần) so với nhiễm qua tự nhiên. Nguyên nhân của sự khác biệt này hiện vẫn chưa được giải thích rõ ràng. Hầu như các thí nghiệm so sánh mức độ nhạy cảm truyền vi rút giữa các loài muỗi đều được thực hiện bằng phương pháp cho ăn nhân tạo, nên người ta giả định rằng các kết quả đó có thể phản ánh đúng phần nào tình hình nhiễm trong thực tế tự nhiên.

4.2. Quá trình nhân lên của vi rút Dengue trong muỗi, thời gian ủ ngoài và khả năng truyền nhiễm



Hình 3.10. Chu kỳ và sự lây nhiễm vi rút SXHD

Khi muỗi cái *Aedes aegypti* hoặc *Aedes albopictus* hút máu từ một người bị nhiễm vi rút Dengue, vi rút sẽ xâm nhập vào cơ thể muỗi và trải qua các giai đoạn sinh sản và nhân lên.

4.2.1. Các mô đích và động học của sự nhân lên vi rút trong cơ thể muỗi

Cũng giống như nhiều loại arbovirus khác, quá trình nhân lên của vi rút Dengue trong cơ thể muỗi phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm:

- Nhiệt độ môi trường nuôi muỗi;
- Loài và chủng muỗi;
- Chủng vi rút và liều lượng vi rút mà muỗi hút vào.

Sau khi muỗi cái hút máu có chứa vi rút Dengue, vi rút bắt đầu nhân lên tại các tế bào ruột giữa phía sau. Trong những ngày tiếp theo, vi rút lan rộng đến nhiều cơ quan khác nhau trong cơ thể muỗi như: tiền dạ dày, mô mỡ, màng buồng trứng, hệ thần kinh trung ương. Đặc biệt, tuyến nước bọt là vị trí quan trọng vì đây là nơi vi rút có thể được truyền sang người qua vết đốt. Ngoài ra, vi rút cũng được phát hiện ở ống Malpighi, một số phần của ruột trước, biểu mô ống dẫn trứng, mắt kép, râu và cơ quan Johnston. Vi rút có thể tồn tại suốt đời trong cơ thể muỗi tại những vị trí kể trên. Tuy nhiên, vi rút chưa từng được phát hiện trong trứng hoặc cơ ngực của muỗi (Kuberski, 1979), điều này cho thấy khả năng lây truyền dọc (từ muỗi mẹ sang trứng) là rất hạn chế hoặc không xảy ra.

4.2.2. Thời gian ủ ngoài (Extrinsic Incubation Period - EIP)

Quá trình từ khi muỗi hút máu có vi rút đến khi vi rút xuất hiện trong tuyến nước bọt được gọi là thời gian ủ ngoài (Extrinsic Incubation Period - EIP), hay còn gọi là thời gian ủ bệnh ở muỗi. Thời gian này dao động từ 7 đến 14 ngày, tùy thuộc vào các yếu tố như nhiệt độ, dinh dưỡng của bọ gậy, chủng muỗi và nồng độ vi rút trong máu hút được ⁽²⁴⁾. EIP chịu ảnh hưởng lớn bởi nhiệt độ môi trường: Nhiệt độ cao làm rút ngắn thời gian ủ, trong khi nhiệt độ thấp kéo dài EIP.

Hiện nay, do khó khăn trong việc sử dụng động vật có xương sống dễ bị nhiễm qua vết đốt làm mô hình thí nghiệm, các nghiên cứu về EIP còn hạn chế. Hầu hết dữ liệu được thu thập từ các thí nghiệm trong phòng với nhiệt độ ổn định, không phản ánh đúng điều kiện dao động ngoài môi trường tự nhiên. Một điểm quan trọng khác là trong nhiều nghiên cứu, muỗi được kiểm tra theo nhóm, không theo từng cá thể, nên khi ghi nhận hiện tượng truyền bệnh, không thể xác định chính xác tỉ lệ muỗi thực sự có khả năng truyền vi rút.

Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy thời gian ủ ngoài (EIP) bị chi phối mạnh bởi nhiệt độ môi trường và liều lượng vi rút ban đầu. Trong một loạt thí nghiệm sử dụng khỉ làm vật chủ, khi muỗi *Aedes aegypti* được cho hút máu có chứa DENV-2 và nuôi ở 30°C, chúng chỉ có khả năng truyền bệnh vào ngày thứ 25, chứ không phải ngày thứ 18. Khi cùng loài muỗi được nuôi ở nhiệt độ cao hơn (32°C hoặc 35°C) và tiếp xúc với liều vi rút cao hơn, khả năng truyền bệnh đã xuất hiện sớm hơn: Vào các ngày thứ 7, 12 và 18, nhưng không xuất

hiện vào ngày thứ 3. Trong điều kiện 30°C, việc truyền bệnh vẫn được ghi nhận vào các ngày 12, 18 và 25, nhưng không xảy ra ở ngày thứ 7. Ngoài ra, trong một nghiên cứu cổ điển sử dụng người tình nguyện và DENV-1, *Aedes aegypti* có thể truyền bệnh sau 9 ngày khi được nuôi ở 22°C. Khi nuôi ở nhiệt độ thấp hơn (16°C), muỗi mất khả năng truyền nhiễm. Tuy nhiên, khi được tăng lại nhiệt độ lên 22°C, khả năng truyền nhiễm được phục hồi ⁽²⁵⁾.

4.2.3. Thời gian muỗi có khả năng truyền vi rút

Một khi muỗi đã phát triển đủ điều kiện để có thể truyền vi rút Dengue (tức là vi rút đã lan tới tuyến nước bọt), chúng sẽ duy trì khả năng truyền bệnh trong suốt phần đời còn lại. Dữ liệu thí nghiệm cho thấy thời gian muỗi có thể duy trì khả năng truyền nhiễm có thể kéo dài tới 174 ngày sau nhiễm ⁽²⁵⁾.

4.3. Truyền vi rút Dengue theo chiều dọc

Khả năng vi rút truyền qua muỗi, bao gồm vi rút Dengue, có thể được truyền từ muỗi mẹ sang thế hệ sau (truyền dọc - vertical transmission) đã được đặt ra từ sớm. Tuy nhiên, trong hơn 50 năm nghiên cứu, bao gồm cả các công trình đầu tiên về sốt xuất huyết, không có bằng chứng xác thực nào được ghi nhận, dẫn đến quan điểm phổ biến rằng truyền dọc ở muỗi là hiện tượng hiếm hoặc không xảy ra. Quan điểm này thay đổi khi Coz (1976) chứng minh được sự truyền dọc của một chủng *Flavivirus* (Koutango) ở muỗi châu Phi. Từ đó, nhiều nghiên cứu sau này đã xác nhận rằng truyền dọc tuy hiếm gặp nhưng có thể xảy ra đối với vi rút Dengue.

Tỉ lệ truyền dọc, tức phần trăm thế hệ con bị nhiễm vi rút từ muỗi mẹ, phụ thuộc vào loài muỗi và chủng vi rút. Hiện có rất ít nghiên cứu so sánh hai loài *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* về khả năng truyền dọc vi rút Dengue, do vậy chưa có các phân tích tổng hợp (meta-analysis) về tỉ lệ này. Dù có sự khác biệt lớn giữa các dòng vi rút và các típ Dengue khác nhau, nhưng nhìn chung cả bốn típ vi rút Dengue đều truyền dọc tốt hơn ở muỗi *Aedes albopictus*. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng những muỗi này đã được nuôi nhiều thế hệ trong phòng thí nghiệm, nên kết quả có thể bị sai lệch. Phương pháp gây nhiễm cho muỗi là tiêm thẳng vào cơ thể (tiêm ngực), nên bỏ qua được “hàng rào ruột giữa” là yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc vi rút phát tán trong cơ thể so với muỗi bị nhiễm tự nhiên qua đường ăn máu. Nếu *Aedes albopictus* có hàng rào ruột ngăn vi rút hiệu quả, thì khi tiêm thẳng như vậy, kết quả sẽ không phản ánh đúng khả năng lan truyền tự nhiên của vi rút.

Trước đây, người ta cho rằng truyền dọc chỉ xảy ra qua đường truyền vi rút vào trứng (transovarial transmission), vì từng phát hiện kháng nguyên vi rút trong trứng đang phát triển. Tuy nhiên, các nghiên cứu sau cho thấy, ở vi rút Dengue, vi rút được truyền vào trứng trong quá trình đẻ (oviposition) - tức là khi trứng đã trưởng thành và được thụ tinh, vi rút có thể xâm nhập qua hệ sinh dục của muỗi cái ⁽²⁶⁾. Điều này giải thích tại sao vi rút không cần hiện diện trong trứng non để truyền được qua thế hệ sau. Tỉ lệ truyền nhiễm dọc thường cao hơn với những chủng vi rút có khả năng nhân lên mạnh mẽ trong cơ thể muỗi, và giảm dần qua các chu kỳ sinh sản kế tiếp.

Một số bằng chứng từ tự nhiên cho thấy vi rút Dengue có thể truyền dọc ngoài thực địa:

- Vi rút DENV-2 được phân lập từ muỗi đực (không hút máu, nên chỉ có thể nhiễm từ muỗi mẹ) ở Senegal và Bờ Biển Ngà.
- Ở Myanmar, vi rút DENV-2 được tìm thấy trong 5/199 mẫu bọ gây *Aedes aegypti* thu thập từ các ổ tự nhiên - tương đương 13.930 muỗi.
- Vi rút DENV-4 cũng được phân lập từ muỗi trưởng thành *Aedes aegypti* nuôi từ trứng thu thập ngoài tự nhiên ở Trinidad.

Trong điều kiện phòng thí nghiệm, *Aedes aegypti* có tỉ lệ truyền dọc rất thấp. Nghiên cứu Rhothain cho thấy tỉ lệ truyền trực hệ của *Aedes aegypti* là khá thấp (khoảng 1/4000-1/6000). Tuy nhiên, các dữ liệu bằng chứng từ một số nghiên cứu gần đây cho thấy vi rút Dengue được truyền từ mẹ sang con có tỉ lệ cao hơn, dao động từ 1-3% tùy thuộc vào từng chủng và điều kiện môi trường. Trong một nghiên cứu khác, khi thử nghiệm với vi rút DENV-1, *Aedes albopictus* có tỉ lệ truyền dọc từ 11% đến 41% (tức là tỉ lệ con cái sinh ra có vi rút), và tỉ lệ con nhiễm vi rút là từ 0,5% đến 3%. Trong khi đó, *Aedes aegypti* chỉ đạt 3% truyền dọc và 0,13% con nhiễm vi rút. Tuy nhiên, muỗi trong nghiên cứu này được nuôi trong phòng thí nghiệm từ 9-14 thế hệ, nên sự ảnh hưởng của môi trường nuôi có thể làm sai lệch kết quả, tùy từng loài⁽²⁷⁾.

Người bệnh trong giai đoạn cấp tính - khi có viremia (vi rút trong máu) - được xem là nguồn lây nhiễm chính, là nguồn cung cấp vi rút cho muỗi truyền bệnh, đặc biệt là *Aedes aegypti*. Khi bị nhiễm vi rút, muỗi *Aedes aegypti* có thể truyền vi rút suốt đời, nhưng cơ chế này chỉ lý giải được phần nào sự duy trì của dịch bệnh tại các đô thị lớn, nơi có mật độ dân cư cao, tốc độ phát triển dân số lớn, quần thể muỗi *Aedes aegypti* phát triển mạnh và liên tục. Cơ chế truyền dọc được xem như một mắt xích âm thầm nhưng bền vững, giúp vi rút Dengue tồn tại dai dẳng trong tự nhiên và bùng phát thành dịch khi gặp điều kiện thuận lợi.

Tóm lại, vi rút Dengue có thể được truyền qua trứng. Hiện nay chưa thể khẳng định chắc chắn loài muỗi nào (giữa *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*) đóng vai trò quan trọng hơn trong truyền dọc vi rút Dengue, và cũng chưa rõ điều đó liên quan thế nào đến khả năng lan truyền vi rút qua đường ăn máu. Cần có thêm nhiều nghiên cứu để hiểu rõ mối liên hệ giữa tốc độ lan truyền vi rút và khả năng truyền dọc vi rút ở cả hai loài muỗi. Trong các nghiên cứu đó, đặc biệt cần xem xét ảnh hưởng của việc nuôi muỗi trong phòng thí nghiệm đến sự tương tác giữa muỗi và vi rút.

4.4. Truyền vi rút Dengue theo chiều ngang

Truyền ngang (Horizontal Transmission) là hình thức lây truyền phổ biến nhất của vi rút SXHD trong tự nhiên. Cơ chế này xảy ra khi muỗi *Aedes* cái hút máu từ một người đang trong giai đoạn nhiễm vi rút (có viremia) và sau đó truyền vi rút cho người khác trong những lần hút máu tiếp theo.

Một nghiên cứu của Gubler (2014) cho thấy muỗi *Aedes* có thể truyền vi rút cho nhiều người chỉ trong một chu kỳ sinh sản, làm gia tăng nguy cơ bùng phát dịch trong cộng đồng ⁽¹⁸⁾. Điều này trở lên trầm trọng hơn khi tập tính của muỗi *Aedes aegypti* thường xuyên hút máu nhiều lần trong một bữa ăn, có xu hướng đốt nhiều người khác nhau trong một khoảng thời gian ngắn, sống trong nhà và quanh khu vực sinh hoạt của con người. Chính vì thế, chỉ cần một muỗi cái nhiễm vi rút trong một hộ gia đình, nguy cơ tất cả các thành viên trong gia đình đó cùng mắc SXHD là rất cao. Đây là lý do tại sao các chiến dịch phòng chống dịch luôn nhấn mạnh đến việc kiểm soát triệt để muỗi trong nhà và xung quanh nơi ở.

4.5. Truyền vi rút Dengue qua giao phối

Bên cạnh các cơ chế truyền nhiễm đã được biết đến như truyền ngang và truyền dọc, truyền qua giao phối cũng được ghi nhận là một hình thức lan truyền vi rút Dengue tiềm năng trong quần thể muỗi. Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh rằng muỗi đực *Aedes albopictus* nhiễm DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4 có thể truyền vi rút cho muỗi cái cùng loài qua giao phối⁽²⁶⁾. Ngược lại, qua giao phối muỗi cái *Aedes albopictus* nhiễm vi rút Dengue theo phương pháp thí nghiệm không truyền lại vi rút cho muỗi đực. Cơ chế này thu hút sự quan tâm đặc biệt từ góc độ dịch tễ học vì hai lý do:

- Khó phân biệt nguồn lây từ muỗi đực trong tự nhiên: Trước đây, khi vi rút được phân lập từ muỗi đực thu thập ngoài môi trường, người ta thường cho rằng đó là bằng chứng của truyền dọc từ mẹ sang con. Tuy nhiên, nếu muỗi đực cũng có thể bị lây qua giao phối, thì việc xác định nguồn gốc vi rút trong muỗi đực trở nên khó xác định rõ ràng.
- Muỗi đực như một “kho dự trữ” vi rút tiềm năng: Nếu muỗi đực nhiễm vi rút thông qua truyền dọc, chúng có thể góp phần duy trì sự tồn tại của vi rút trong tự nhiên bằng cách truyền vi rút lại cho muỗi cái qua giao phối. Từ đó, muỗi cái có thể tiếp tục truyền vi rút cho thế hệ sau hoặc trực tiếp lây cho người qua vết đốt.

Mặc dù chưa được ghi nhận rộng rãi ngoài thực địa, truyền vi rút qua giao phối ở muỗi có thể là một yếu tố bổ sung quan trọng trong chiến lược kiểm soát SXHD, đặc biệt là trong bối cảnh nghiên cứu các mô hình lan truyền vi rút phi truyền thống.

4.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng truyền vi rút của muỗi *Aedes*

Khả năng truyền vi rút Dengue của muỗi *Aedes* không chỉ phụ thuộc vào bản thân vi rút hay véc tơ, mà còn bị chi phối bởi nhiều yếu tố sinh học và môi trường. Dưới đây là những yếu tố chính đã được ghi nhận:

- Nhiệt độ môi trường: Nhiệt độ có ảnh hưởng trực tiếp đến thời gian ủ ngoài (EIP) của vi rút trong cơ thể muỗi. Khi nhiệt độ tăng từ 25°C lên 30°C, thời gian ủ ngoài giảm từ 12 ngày xuống còn 7 ngày, muỗi trở nên có khả năng lây truyền sớm hơn, làm tăng tốc độ phát tán vi rút trong cộng đồng.

- Vi khuẩn đường ruột: Hệ vi sinh vật trong ruột giữa của muỗi có thể ảnh hưởng đến quá trình xâm nhập và nhân lên của vi rút Dengue. Một số vi khuẩn có thể ức chế sự nhân lên của vi rút, trong khi những loại khác lại có thể hỗ trợ hoặc không ảnh hưởng.
- Vi khuẩn *Wolbachia*: *Wolbachia* là loại vi khuẩn tự nhiên, có trong tế bào của khoảng 60% loài côn trùng sống gần gũi xung quanh con người như ruồi giấm, châu chấu, bướm, chuồn chuồn, và cả một số loài muỗi thường đốt người (nhưng muỗi vằn (*Aedes aegypti*) truyền bệnh SXHD thì lại không có vi khuẩn này). Qua nhiều năm nghiên cứu, các nhà khoa học đã thành công trong việc cấy vi khuẩn *Wolbachia* vào muỗi vằn và chứng minh được rằng trong cơ thể muỗi, vi khuẩn này có khả năng ức chế sự phát triển của vi rút Dengue, vi rút Zika và một số loại vi rút khác truyền qua muỗi, từ đó làm giảm nguy cơ lây truyền vi rút sang người. Một đặc điểm rất có ích là vi khuẩn *Wolbachia* được muỗi cái truyền qua trứng sang thế hệ sau, trong khi muỗi đực mang *Wolbachia* nếu cặp đôi với muỗi cái tự nhiên thì sẽ sinh ra trứng “ung”, do đó duy trì hiệu quả lâu dài nhờ quá trình cặp đôi, sinh sản tự nhiên, mà không làm tăng số lượng muỗi ở cộng đồng. Đáng lưu ý, muỗi mang vi khuẩn *Wolbachia* hoàn toàn không phải là muỗi biến đổi gen vì không có bất cứ sự can thiệp nào vào gen của muỗi. Vi khuẩn *Wolbachia* sống cộng sinh trong tế bào muỗi và duy trì ổn định qua các thế hệ một cách tự nhiên. Phương pháp này có triển vọng mang lại lợi ích to lớn, giúp khống chế một cách chủ động, lâu dài bệnh SXHD và Zika.

4.7. Tính dễ nhiễm vi rút Dengue giữa các loài véc tơ

Mặc dù *Aedes aegypti* được xác định là véc tơ chính truyền vi rút Dengue cho người, nhưng thực tế cho thấy loài này không phải là vật chủ nhạy cảm nhất đối với vi rút Dengue. Nghiên cứu cho thấy, *Aedes aegypti* có khả năng nhiễm vi rút qua vòi thấp hơn đáng kể so với hầu hết các loài *Aedes* khác có khả năng truyền vi rút Dengue ^(1, 26). Tính dễ nhiễm vi rút Dengue của cả *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* khác nhau tùy theo nguồn gốc địa lý của từng quần thể muỗi. Ngay cả những chủng *Aedes aegypti* dễ nhiễm vi rút nhất cũng thường kém nhạy cảm hơn phần lớn các quần thể *Aedes albopictus* và các loài thuộc nhóm *Scutellaris*, *Ae. mediovittatus*.

Tuy nhiên, khi vi rút được tiêm trực tiếp vào cơ thể muỗi, *Aedes aegypti* lại có khả năng nhiễm vi rút và nhân lên với nồng độ tương đương các loài nói trên ⁽²⁸⁾. Phương pháp tiêm này giúp xác định liệu một loài muỗi có thể nhân lên vi rút Dengue hay không, nhưng kết quả dương tính không đồng nghĩa với khả năng nhiễm qua hoạt động hút máu. Thực tế, sau khi tiêm vi rút trực tiếp vào ngực muỗi, vi rút Dengue có thể nhân lên với nồng độ cao trong một số loài muỗi không hút máu, như *Toxorhynchites* ⁽²⁶⁾. Quan sát thấy rằng muỗi đực của các loài hút máu dễ nhiễm vi rút Dengue qua tiêm, và vi rút có khả năng nhân lên mạnh, đã dẫn đến việc phát triển phép thử đo lường khả năng lây nhiễm của vi rút Dengue nhạy cảm nhất hiện nay. Ngược lại, nếu vi rút không thể nhân lên trong cơ thể muỗi sau khi tiêm, có thể khẳng định loài đó không thể đóng vai trò là véc tơ sinh học truyền bệnh. Điều này đã được xác minh đối với cả 4 tip vi rút Dengue

khi tiêm vào *Culex quinquefasciatus* và một số loài khác thuộc *Culex* và *Anopheles* ⁽²⁶⁾. Dù không loại trừ khả năng các loài *Culex* hoặc *Anopheles* có thể đóng vai trò là véc tơ cơ học, nhưng các véc tơ thuộc giống *Aedes* vẫn là điều kiện cần thiết cho sự truyền bệnh thực sự.

Tác động của tính dễ nhiễm đến mức độ nặng của bệnh: Muỗi *Aedes aegypti* có khả năng kháng tương đối cao đối với sự xâm nhập của vi rút Dengue. Do vậy, chỉ những chủng vi rút có thể tạo ra mức viremia cao (nồng độ vi rút trong máu cao) mới đủ khả năng vượt qua hàng rào sinh học của muỗi và được truyền sang người. Nếu nồng độ vi rút trong máu cao liên quan đến các biểu hiện bệnh nặng, thì muỗi *Aedes aegypti* có thể góp phần thúc đẩy sự tiến hóa của các chủng vi rút gây bệnh nghiêm trọng hơn ⁽²⁶⁾. Ngược lại, muỗi *Aedes albopictus* dễ bị nhiễm vi rút hơn, có thể truyền cả chủng vi rút có nồng độ vi rút trong máu cao lẫn thấp, qua đó làm giảm nguy cơ xuất hiện bệnh nặng trong cộng đồng. Điều này có thể lý giải vì sao nhiều loài linh trưởng, dù có thể nhiễm vi rút Dengue, thường chỉ có nồng độ vi rút trong máu thấp và không biểu hiện triệu chứng bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Gubler DJK, G., editor. Dengue and dengue hemorrhagic fever. 1st ed. Wallingford, UK: CAB International; 1997.
2. Linnaeus C. Systema naturae per regna tria naturae. Stockholm: Laurentii Salvii; 1767.
3. Harbach RE. Mosquito Taxonomic Inventory: Valid species list: Natural History Museum, London; 2018 [Available from: <https://mosquito-taxonomic-inventory.info/>].
4. WHO. Vector-borne diseases: World Health Organization; 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>].
5. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn. Báo cáo dịch tễ học bệnh sốt xuất huyết tại Việt Nam. Quy Nhơn 2010.
6. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh sốt xuất huyết Dengue. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014.
7. Skuse FAA. The banded mosquito of Bengal. Indian Museum Notes. 1894;3:20.
8. Benedict MQ, Robinson AS. The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. Trends Parasitol. 2003;19(8):349-55.
9. Alto BW, Reiskind MH, Lounibos LP. Size alters susceptibility of vectors to dengue virus infection and dissemination. Am J Trop Med Hyg. 2008;79(5):688-95.
10. WHO. Field guide for identification of Aedes mosquitoes. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2018.
11. Clements AN. The biology of mosquitoes: Volume 1. Development, nutrition and reproduction. London: Chapman & Hall; 1992.
12. Nam VS. Một số đặc điểm sinh học, sinh thái và biện pháp phòng chống véc tơ truyền bệnh sốt xuất huyết dengue ở một số địa phương miền Bắc Việt Nam. Hà Nội: Viện Vệ sinh Dịch tễ Hà Nội; 1995.
13. Service MW. Medical entomology for students. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
14. Reiter P. Aedes albopictus and the world trade in used tires, 1988-1995: the shape of things to come? J Am Mosq Control Assoc. 1998;14(1):83-94.
15. Gillett JD. Variation in the Hatching-response of Aedes Eggs (Diptera: Culicidae). Bulletin of Entomological Research. 2009;46(2):241-54.
16. Linley JR. Comparative fine structure of the eggs of Aedes albopictus, Ae. aegypti, and Ae. bahamensis (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 1989;26(6):510-21.
17. Christophers SR. Aedes aegypti (L.): The yellow fever mosquito. London: Cambridge University Press; 1960.

18. Gubler DJ. Dengue viruses: their evolution, history and emergence as a global public health problem. *Dengue and dengue hemorrhagic fever* 2014. p. 1-29.
19. Cabrera M, Jaffe K. An aggregation pheromone modulates lekking behavior in the vector mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Am Mosq Control Assoc.* 2007;23(1):1-10.
20. Scott TW, Takken W. Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. *Trends Parasitol.* 2012;28(3):114-21.
21. Ly LTT, Khánh LHK, Huy LH, Duy LNT, Ngọc PTT, Tùng LT, et al. Sự biến động của quần thể vector *Aedes* theo mùa và sự lưu hành của vi rút lây truyền qua muỗi *Aedes* tại 20 tỉnh miền Nam Việt Nam từ năm 2011 đến năm 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng.* 2022;32(2 Phụ bản):194-201.
22. Dinh NV, Quang LC, Hải DT, Quốc ĐK, Thảo NTT, Quyên VT, et al. Đặc điểm dịch tễ học bệnh sốt xuất huyết dengue tại khu vực phía Nam giai đoạn 2001 - 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng.* 2022;32(2 Phụ bản):25-35.
23. Thuận PĐ, Trang TT, Vi TT, Toàn TX, Chiến VC. Sự biến động chỉ số véc tơ truyền bệnh sốt xuất huyết tại khu vực Tây Nguyên, 2011 - 2020. *Tạp chí Y học Dự phòng.* 2022;32(2 Phụ bản):107-14.
24. Chan M, Johansson MA. The incubation periods of Dengue viruses. *PLoS One.* 2012;7(11):e50972.
25. Blanc GC, J. Transmission de la dengue expérimentalement par des moustiques. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.* 1930;23:571-6.
26. Rosen L, Shroyer DA, Tesh RB, Freier JE, Lien JC. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg.* 1983;32(5):1108-19.
27. Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(5):e646.
28. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue Infection in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2008;111(5):1111-7.

CHƯƠNG 4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUẦN THỂ VÉC TƠ TRONG SỰ LAN TRUYỀN CỦA SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

TS. Trần Vũ Phong, TS. Vũ Trọng Được, TS. Trần Công Tú

Sự lan truyền vi rút Dengue trong cộng đồng là những tương tác giữa các loài sinh vật (bao gồm con người, muỗi truyền bệnh và vi rút Dengue) trong môi trường sống trên Trái Đất. Vì vậy mối quan hệ tương tác này rất phức tạp và ngày nay được nghiên cứu theo cách tiếp cận “Một sức khỏe (One health) và Y tế sinh thái (Eco Health)”. Trong phạm vi Chương sách này, chúng tôi sẽ đề cập đến một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển của quần thể véc tơ truyền bệnh SXHD. Các yếu tố tự nhiên, kinh tế và xã hội luôn biến đổi và khác biệt giữa các vùng sinh thái và cộng đồng khác nhau càng làm các tương tác thêm phức tạp.

1. Tác động của yếu tố tự nhiên

Muỗi *Aedes* thuộc nhóm động vật bậc thấp có các giai đoạn phát triển trước trưởng thành gắn liền với môi trường nước, giai đoạn trưởng thành lại sống trên cạn nên phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố khí hậu và có chu kỳ phát triển theo mùa. Những yếu tố đó, chủ yếu là nhiệt độ, lượng mưa và các hiện tượng thời tiết cũng như biến đổi khí hậu toàn cầu đã và đang tác động đến sự mở rộng vùng phân bố và phát triển quần thể của các loài muỗi truyền bệnh SXHD, đặc biệt tại vùng nhiệt đới và xích đạo như Việt Nam. Ngoài ra, độ cao so với mực nước biển và các vùng sinh thái núi cao cũng tạo ra những giới hạn cho loài muỗi *Ae. aegypti*, véc tơ chính truyền bệnh SXHD tại Việt Nam.

1.1. Nhiệt độ

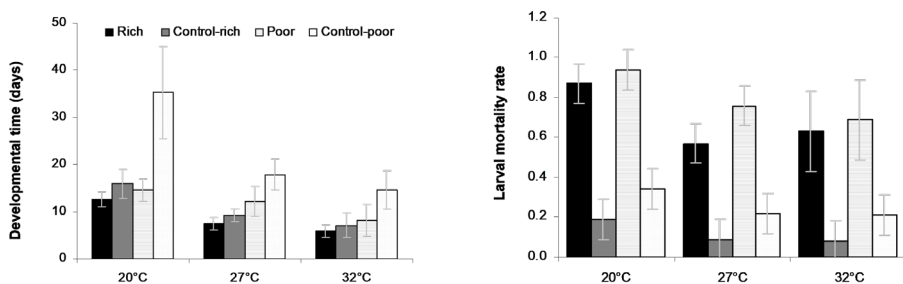
Nhiệt độ môi trường có tầm quan trọng trong việc truyền vi rút Dengue vì ảnh hưởng của môi trường đến sự phát triển quần thể, phân bố của véc tơ, hoạt động hút máu của véc tơ, thời gian nhân lên của vi rút trong muỗi và tuổi thọ của muỗi trưởng thành. Nhiệt độ rõ ràng là một yếu tố chính kiểm soát tính mùa của các đợt bùng phát bệnh SXHD ở các vùng cận nhiệt đới hoặc ôn đới.

Nghiên cứu sâu về sự khác biệt trong hoạt động hút máu và phát triển trứng của 2 loài muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* tại Hà Nội vào mùa hè và mùa đông đã cho thấy cả 2 loài muỗi này đều có hoạt động hút máu và phát triển trứng trong mùa đông (18°C) nhưng thời gian phát triển trứng chậm hơn (3,55 ngày) so với mùa hè (1,5 ngày ở 28°C). Nghiên cứu cũng cho thấy tần suất hút máu của *Aedes aegypti* là 33% (27/81 muỗi cái) trong mùa đông ⁽¹⁾. Một nghiên cứu khác của cùng nhóm này còn cho thấy dù nhiệt độ ngoài trời có thể dưới 10°C thì trong các bể nước bê tông, nhiệt độ vẫn là 18,2°C, tức trên ngưỡng ngừng hoạt động của *Aedes aegypti* tại Hà Nội. Nhiệt độ trong nhà vẫn là 13,4°C khi ngoài trời là 8,5°C. Đây chính là nguyên nhân vì sao vẫn có sự lan truyền SXHD trong mùa đông tại miền Bắc dù mức độ giảm rõ rệt. Kết quả nghiên cứu cũng xác

định khả năng ổ chứa vi rút Dengue qua đông là muỗi và người tại Việt Nam ⁽²⁾.

Tuổi thọ của muỗi phụ thuộc vào nhiều yếu tố như nhiệt độ, độ ẩm và dinh dưỡng. Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu thực địa về *Aedes aegypti* cái cho thấy tuổi thọ dao động từ 8,5 ngày đến 42 ngày⁽³⁾. Tuy nhiên, trong điều kiện phòng thí nghiệm, ở nhiệt độ $27 \pm 1^\circ\text{C}$, muỗi cái được cho ăn dung dịch đường 10% và hút máu sống trung bình 55.6, ngày với thời gian tối đa là 100 ngày. Những muỗi cái *Aedes albopictus* được biết là có thể sống tới 122 ngày trong phòng thí nghiệm, nhưng không có dữ liệu đáng tin cậy từ thực địa, nơi tỉ lệ chết hàng ngày dao động từ 7,9 đến 15%, tùy thuộc vào tháng⁽⁴⁾.

Nhiệt độ không chỉ ảnh hưởng đến tuổi thọ của muỗi trưởng thành mà còn đến độ dài của thời gian phát triển của các giai đoạn trước trưởng thành, điều này được công nhận là một yếu tố liên quan đến tính mùa của bệnh SXHD ở Bangkok. Bên cạnh vấn đề dinh dưỡng thông qua cạnh tranh cùng loài và thiên địch trong cùng ổ sinh sản, nhiệt độ là một trong những yếu tố môi trường chính tác động tới thời gian phát triển ấu trùng muỗi *Ae. aegypti*. Trong thực nghiệm đánh giá tác động của nhiệt độ, thức ăn và thiên địch trong điều kiện phòng thí nghiệm tiêu chuẩn, kết quả cho thấy bên cạnh mức độ thức ăn và thiên địch *Mesocyclops aspericornis*, nhiệt độ là yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới thời gian và tỉ lệ chết của ấu trùng *Aedes aegypti* (Hình 4.1)^(5, 6).



Hình 4.1. Nhiệt độ ảnh hưởng tới thời gian phát triển của ấu trùng muỗi *Ae. aegypti* ^(5,6)

Rich: giàu thức ăn, có 1 *Mesocyclop aspericornis*

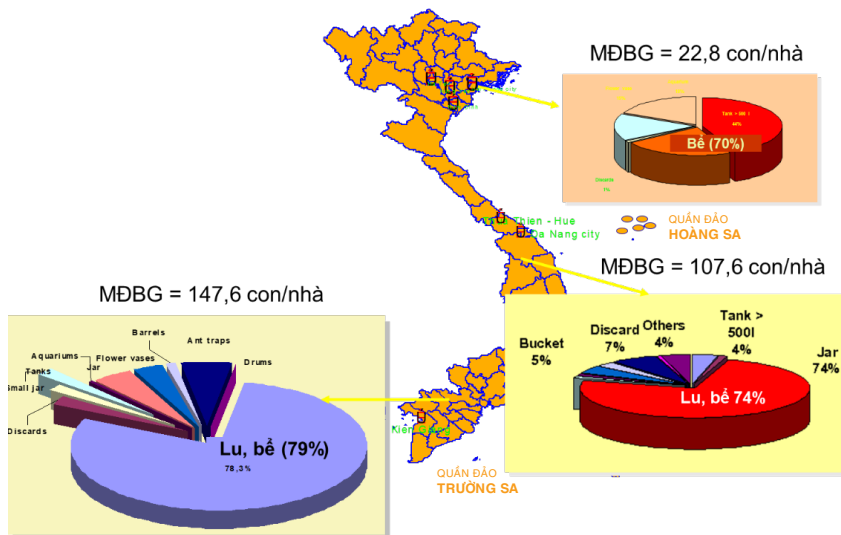
Control-Rich: giàu thức ăn, không có *Mesocyclop aspericornis*

Poor: ít thức ăn, có 1 *Mesocyclop aspericornis*

Control-Poor: ít thức ăn, không có *Mesocyclop aspericornis*

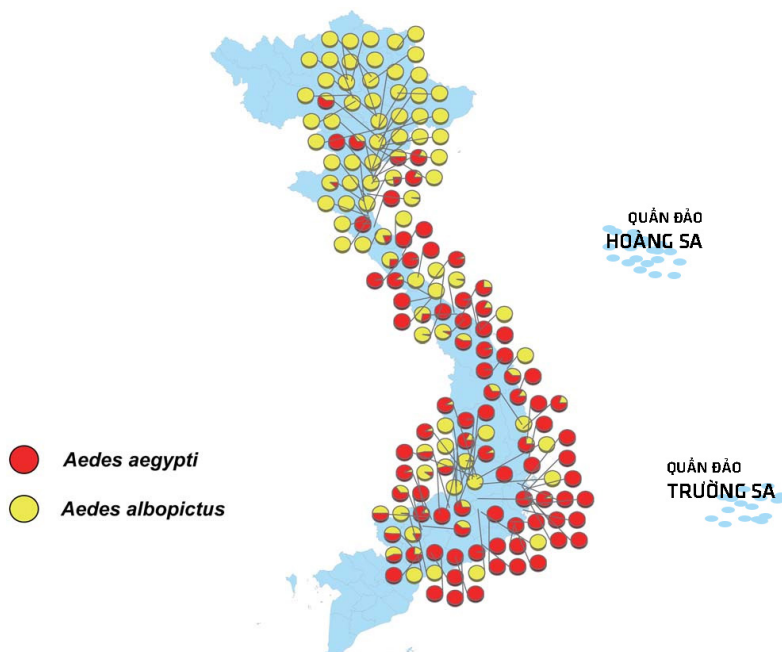
Nhiệt độ là yếu tố chính ảnh hưởng rõ rệt tới sự phát triển quần thể véc tơ khác biệt giữa các khu vực địa lý của Việt Nam. Ở miền Bắc nằm trong vùng khí hậu cận nhiệt đới với 4 mùa rõ rệt, mùa đông là giai đoạn không phù hợp với sự phát triển của các loài côn trùng, đặc biệt là với *Aedes aegypti* vốn nhạy cảm với nhiệt độ, do loài này không có cơ chế qua đông như *Aedes albopictus*. Miền Trung là khu vực chuyển tiếp giữa khu vực cận nhiệt đới và xích đạo, là nơi có các quần thể *Aedes aegypti* phổ biến với mật độ cao hơn miền Bắc. Miền Nam với khí hậu xích đạo đặc thù, nơi

chỉ có mùa mưa và mùa khô với nhiệt độ từ 25-35°C hầu như quanh năm rất thích hợp cho quần thể *Aedes aegypti* phát triển với mật độ cao hơn nhiều so với miền Bắc. Nghiên cứu về ổ bọ gây và mật độ bọ gây (MĐBG) của muỗi *Aedes aegypti* tại các khu vực đã cho thấy chủng loại đa dạng hơn và mật độ bọ gây tại miền Trung (107,6 con/nhà) và miền Nam (147,6 con/nhà) cao hơn miền Bắc (22,8 con/nhà) (Hình 4.2). Mật độ quần thể *Aedes aegypti* khác biệt theo vùng miền này khá đồng nhất với tình hình SXHD trong suốt 3 thập kỷ vừa qua.



Hình 4.2. Tỷ lệ tập trung bọ gây và mật độ bọ gây *Aedes aegypti* tại 3 tỉnh (TP. Hải Phòng, Quảng Nam nay là TP. Đà Nẵng và Long An nay là tỉnh Tây Ninh) có khí hậu khác nhau của Việt Nam

Tỷ lệ phổ biến đảo chiều giữa 2 loài *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* theo vĩ độ trong Hình 4.3 là minh họa rất sắc nét về tác động của nhiệt độ tới phân bố và tỷ lệ giữa 2 loài muỗi này tại Việt Nam. Tuy phương pháp thu thập bọ gây trong các lớp xe ven đường Quốc lộ 1 có nhiều hạn chế như không phải là ổ bọ gây đặc thù của *Aedes aegypti* nhưng nghiên cứu này đưa ra một bức tranh về sự có mặt và tỷ lệ phổ biến giữa 2 loài muỗi *Aedes* theo chiều dọc của đất nước và mối liên kết về sự có mặt và mức độ phổ biến của *Aedes aegypti* với tình hình SXHD theo vùng địa lý tại Việt Nam trong nhiều thập kỷ qua⁽⁷⁾. Miền Bắc chủ yếu là *Ae.albopictus* chiếm ưu thế ngoại trừ các thành phố lớn như Hà Nội. Miền Trung có nhiều sự chia sẻ giữa hai loài về ổ sinh thái nhưng càng về phía Nam, tính phổ biến của *Ae. aegypti* càng nổi trội và xu hướng này đồng điệu với tỷ lệ mắc SXHD. Điều này cũng cho thấy vai trò truyền bệnh SXHD chủ yếu là *Aedes aegypti* tại Việt Nam.



Hình 4.3. Tỷ lệ phổ biến giữa *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* theo tỉnh tại Việt Nam ⁽⁸⁾

Trong dây truyền dịch tế tự nhiên, khi muỗi nhiễm vi rút từ người mang mầm bệnh cần có thời gian phát triển và nhân lên trong cơ thể muỗi. Quá trình này phụ thuộc vào nhiệt độ môi trường, độ ẩm, mức độ vi rút trong cơ thể người và chủng vi rút. Nhiệt độ cao hơn dẫn đến thời gian này ngắn hơn. Nhiệt độ thấp hơn, ngược lại, làm giảm khả năng truyền bệnh ^(9, 10). Muỗi *Aedes* có thể bị nhiễm vi rút Dengue sau khi đốt người bệnh ở giai đoạn nhiễm vi rút huyết [từ 6 đến 8 giờ trước đến khoảng 3 ngày sau, khi bệnh khởi phát]. Thời gian để vi rút nhân lên trong cơ thể muỗi, dài hay ngắn phụ thuộc vào nhiệt độ của môi trường. Ở nhiệt độ 22°C, sau 8 đến 12 ngày [trung bình 9 ngày] là muỗi có thể truyền bệnh. Muỗi cái nhiễm vi rút có thể truyền bệnh suốt đời. Tuy vậy, khả năng truyền vi rút Dengue của *Aedes aegypti* lớn hơn nhiều so với *Aedes albopictus* ⁽¹¹⁾. Vì vậy, tỷ lệ phổ biến của loài này là chỉ thị cho nguy cơ lan truyền SXHD tại thực địa.

Nhiệt độ cũng là một rào cản trong việc thiết lập quần thể *Aedes aegypti* mang *wolbachia*, một loại vi khuẩn ký sinh có tác dụng ức chế sự phát triển của vi rút Dengue trong muỗi. Biện pháp này đã được thử nghiệm tại nhiều quốc gia trong đó có Việt Nam nhằm thiết lập các quần thể *Aedes aegypti* mang *wolbachia* để lấn át quần thể tự nhiên không mang *wolbachia*, qua đó giảm thiểu sự lây truyền vi rút Dengue trong cộng đồng. Tuy nhiên, tại một số nơi, nhiệt độ cao đã giảm tỷ lệ truyền dọc (từ mẹ sang con) của vi khuẩn *wolbachia* trên *Aedes aegypti*. Điều này dẫn tới khó khăn trong việc thiết lập quần thể mang *wolbachia* tại những địa phương có thời tiết nóng kéo dài và các ổ sinh sản nhỏ không thuận lợi cho *wolbachia* tồn tại trong bọ gậy ⁽¹²⁾.

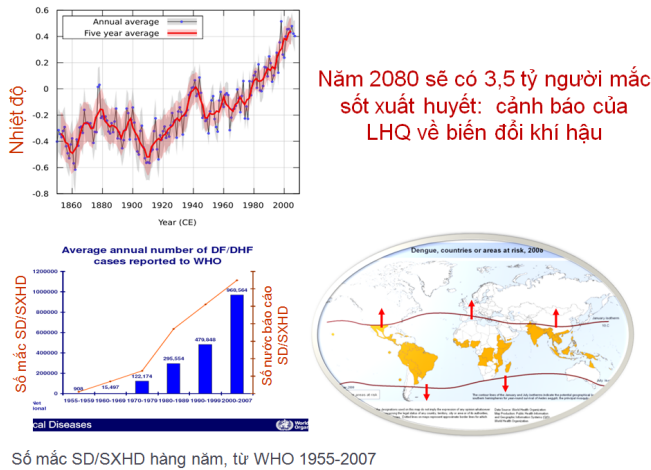
1.2. Lượng mưa

Các chuyên gia của Tổ chức Y tế Thế giới⁽¹³⁾ đã theo dõi biến động số lượng quần thể *Aedes aegypti* ở Singapore trong nhiều năm. Kết quả cho thấy quần thể muỗi biến động theo lượng mưa, có 3 đỉnh cao trong một năm vào các tháng 2-3, 5-7 và 10-12. Các nước khác trong khu vực Đông Nam châu Á và Tây Thái Bình Dương cũng có những kết luận về mối liên quan giữa lượng mưa, quần thể *Aedes aegypti* và tỉ lệ mắc SXHD^{14, 15)}. Tại Thái Lan đã ghi nhận mối liên quan giữa lượng mưa và mật độ quần thể *Aedes aegypti* khi xây dựng mô hình cảnh báo SXHD dựa trên các yếu tố khí hậu và miễn dịch quần thể. Như vậy, mặc dù thời điểm có thể khác nhau, nhưng rõ ràng có mối tương quan thuận giữa lượng mưa và quần thể *Aedes aegypti* tại khu vực nhiệt đới Đông Nam Á trong đó có Việt Nam.

Việt Nam tuy nằm trong khu vực nhiệt đới nhưng có sự khác biệt về khí hậu và thời tiết giữa các khu vực miền Bắc, miền Trung, Tây Nguyên và miền Nam. Vì vậy, ảnh hưởng của mùa mưa đến sự phát triển của muỗi truyền bệnh cũng rất khác nhau. Tuy nhiên, trải qua các năm, số ca SXHD luôn tăng vào mùa mưa (tháng 4 đến tháng 10). Trong mùa mưa, số dụng cụ chứa nước ngoài trời (nơi ấu trùng muỗi vẫn phát triển) tăng cao, tạo điều kiện cho véc tơ phát triển mạnh. Trong giai đoạn 1999 - 2006, số ca SXHD trung bình hằng tháng tăng, tương quan với lượng mưa (hệ số tương quan là 0,87) và nhiệt độ (hệ số tương quan là 0,64). Việt Nam cũng đã có rất nhiều nghiên cứu về biến động số lượng của *Aedes aegypti* ở cả ba miền đất nước đều cho thấy quần thể *Aedes aegypti* ở Việt Nam phát triển quanh năm, mạnh nhất vào mùa nóng và mưa nhiều đồng nhất với mùa phát triển của SXHD.

1.3. Biến đổi khí hậu toàn cầu

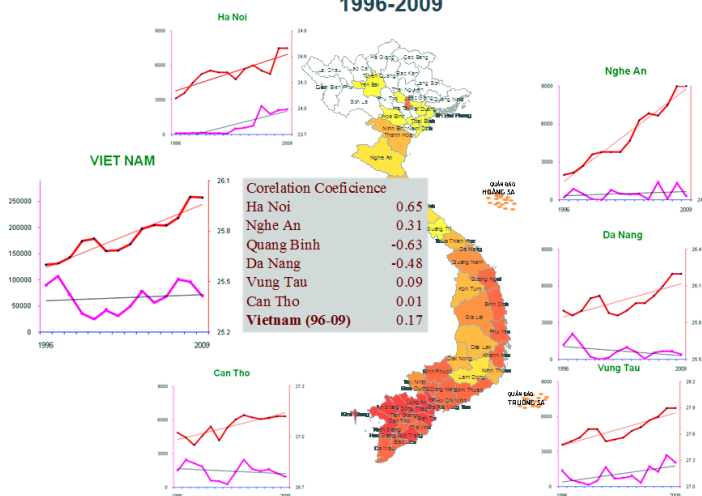
Sự nóng lên toàn cầu có thể đã tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân bố mở rộng của muỗi truyền bệnh SXHD đến các vùng ôn đới, chẳng hạn như các khu vực phía bắc của Bắc Mỹ hoặc châu Âu⁽¹⁶⁾. Mối quan tâm này đã trở thành một vấn đề nghiêm trọng hơn nhiều, do phân bố mở rộng của *Aedes albopictus*. Trong một dự đoán mang tính cảnh báo, nhóm chuyên gia liên Chính phủ về thay đổi khí hậu⁽¹⁷⁾ đã cảnh báo rằng đến năm 2080, khoảng từ 1,5 đến 3,5 tỷ người trên thế giới sẽ phải đối mặt với nguy cơ mắc SXHD mà nguyên nhân là do hiện tượng Trái Đất ấm lên và “do thay đổi khí hậu, SXHD sẽ lại tăng tại các nước đang phát triển”.



Hình 4.4. Xu hướng nhiệt độ toàn cầu và SXHD trong thế kỷ 20 ⁽¹⁷⁾.

Tại Việt Nam, khi phân tích số liệu về khí hậu và số ca mắc SXHD, đã cho thấy nhiệt độ trung bình tháng không có mối tương quan với số ca SXHD theo báo cáo trong suốt khoảng thời gian từ 1996-2009 tại các tỉnh miền Trung và miền Nam. Tuy nhiên, tại Hà Nội, vẫn có sự tương quan được phát hiện (hệ số tương quan là 0,65). Nhiệt độ và một số yếu tố khí hậu như lượng mưa vẫn luôn được sử dụng trong các nghiên cứu về mô hình cảnh báo SXHD do ảnh hưởng đến sự hiện diện và phát triển của quần thể véc tơ, đặc biệt là quần thể *Aedes aegypti* kể cả trong ngắn hạn cũng như dài hạn ⁽⁶⁾.

Nhiệt độ và Sốt xuất huyết Việt Nam
1996-2009



Hình 4.5. Sự tương quan giữa nhiệt độ và số mắc SXHD (không bao gồm những năm có dịch bùng phát đặc biệt) theo báo cáo tại Việt Nam (1996-2009) ⁽⁶⁾

1.4. Thời tiết cực đoan

Hiện tượng Trái Đất ấm dần lên mà cụ thể là các hiện tượng khí hậu cực đoan, ví dụ như El Nino và La Nina, sẽ khiến cho nhiệt độ ở các khu vực cận nhiệt đới thuận lợi hơn cho sự phát triển của muỗi *Aedes aegypti* ⁽¹⁵⁾.

Những năm Hà Nội bùng phát dịch lớn theo chu kỳ khoảng 10 năm (1987, 1998, 2009) đều là những năm có El Nino hoạt động mạnh gây ra hiện tượng nóng đột biến kéo dài và khô hạn tại vùng cận nhiệt đới Việt Nam ⁽¹⁷⁾.

2. Ảnh hưởng của các yếu tố kinh tế - xã hội

Biến đổi khí hậu, phát triển đô thị, giao thương toàn cầu đã thúc đẩy phân bố của *Aedes aegypti* ngày càng mở rộng, phù hợp với sự phân bố của bệnh nhân SXHD. Việt Nam nằm trong vùng phân bố của cả hai loài *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*. Các kết quả nghiên cứu đã cho thấy sự phân bố của *Aedes aegypti* gắn liền với hoạt động của con người, nơi nào có người, có thói quen tích trữ nước, có sự giao lưu, có véc tơ là có thể có sự lan truyền bệnh SXHD. Chỉ số mật độ *Aedes aegypti* và tỉ lệ mắc bệnh SXHD đều tăng cao vào mùa mưa. Các yếu tố khí hậu tác động tới giai đoạn trưởng thành rõ rệt hơn tới giai đoạn trước trưởng thành của muỗi, ngược lại các giai đoạn trước trưởng thành chịu tác động nhiều bởi thói quen tích trữ nước, điều kiện sinh hoạt và các yếu tố xã hội. Trên thực tế, các yếu tố tự nhiên và xã hội tác động tới quần thể *Aedes aegypti* trong một mối liên quan khó có thể tách biệt.

2.1. Mật độ dân số và đô thị hóa

Con người, được cho là đóng vai trò là “con mồi” của muỗi hút máu và cũng là người “nuôi dưỡng” muỗi *Aedes aegypti* truyền bệnh SXHD do tập tính chỉ thích hút máu người và đẻ trứng ở các dụng cụ có nước ở trong và xung quanh nhà của loài muỗi này. Vì vậy, mật độ dân số hoạt động của con người (liên quan tới dinh dưỡng cho loài muỗi) và ổ sinh sản là các yếu tố tác động lớn đến sự phát triển quần thể muỗi truyền bệnh SXHD.

Vụ dịch SXHD bùng phát ở Hà Nội năm 2009 là một minh chứng điển hình của tác động nêu trên. Thành phố Hà Nội được mở rộng từ tháng 8 năm 2008 với sự sát nhập của tỉnh Hà Tây và một phần của tỉnh Hòa Bình. Dân số tăng gấp đôi (từ 3,2 đến 6,3 triệu dân thường trú cộng với 4 triệu người tạm trú, tổng cộng là 10 triệu người). Diện tích địa lý tăng gấp 3 (từ 900 km² lên đến 3000 km²). Số đơn vị hành chính tăng (từ 14 lên đến 29 quận/huyện; từ 232 lên đến 577 xã/phường). Nhập cư từ các tỉnh khác tăng mạnh. Số lượng sinh viên và lao động thời vụ từ các tỉnh khác tăng. Một năm sau, dịch SXHD bùng phát tại Hà Nội năm 2009 với số ca mắc SXHD (8.530) tăng 14 lần so với năm 2008, ghi nhận tại tất cả 29 quận, huyện với 411/577 xã, phường có ca mắc. Các khu vực nguy cơ là khu phố cổ đông dân cư, các khu ven đô đang đô thị hóa không được kiểm soát với các điều kiện sống không đảm bảo và các khu công trường xây dựng. SXHD từ Hà Nội lan ra các tỉnh thành khác: Hơn 50% bệnh nhân SXHD của năm 2009 là sinh viên và lao động ngoại tỉnh. Họ mắc bệnh và thiếu được chăm sóc y tế đầy đủ. Hậu quả là khi họ về quê, mang theo vi rút Dengue có thể được

lan truyền sang cho cộng đồng địa phương ⁽²⁵⁾. Trên thực tế, dịch SXHD không bùng phát lớn tại các tỉnh lân cận Hà Nội. Điều này có thể do các quần thể muỗi *Ae. aegypti*, véc tơ chính không hiện diện phổ biến ở các khu vực này nơi mà chiếm ưu thế là *Aedes albopictus*, véc tơ thứ yếu do loài này sống ngoài nhà và hút máu nhiều loài động vật.



Hình 4.6. Sáp nhập Hà Tây vào Hà Nội tháng 8 năm 2008 (Hà Nội mới)

Trong 10 năm gần đây, đã có những khác biệt lớn về nguy cơ phát triển quần thể muỗi *Aedes aegypti* giữa các khu đô thị hiện đại và các khu dân cư đông đúc cũ tại nội thành. Tại các khu đô thị mới với các chung cư cao tầng, ban quản lý chung cư hợp đồng với đơn vị phòng trừ sinh vật gây hại (PCO) để chủ động phòng trừ côn trùng. Khu đô thị mới cũng được đảm bảo hệ thống cấp và thoát nước khép kín, giảm thiểu các dụng cụ chứa nước vốn là nơi phát triển của bọ gậy. Các yếu tố này có thể đã giúp giảm thiểu nguy cơ lan truyền SXHD mặc dù mật độ dân cư rất cao tại khu vực này. Ngược lại, tại các khu dân cư đông đúc nội thành với nhiều dụng cụ chứa nước và các đồ đọng nước đang là nơi sinh sản của *Aedes aegypti* và là những khu vực luôn có nguy cơ xảy ra dịch SXHD. Tại Thành phố Hà Nội, ổ dịch bùng phát hằng năm tại một số phường nội thành như Thanh Lương, Tân Triều, Lý Thái Tổ ⁽²⁵⁾.



Hình 4.7. Khu dân cư cũ và đô thị mới tại Hà Nội, 2020

2.2. Giao thông hiện đại

Tàu thủy là phương tiện chính để di chuyển liên lục địa trước khi có sự xuất hiện của hàng không, và được cho là phương tiện gây ra sự lây lan của véc tơ và vi rút giữa các châu lục. Muỗi *Aedes aegypti* đã được đưa vào châu Á và châu Mỹ từ châu Phi bằng tàu thủy ⁽²⁰⁾. Hiện tượng lây nhiễm *Aedes aegypti* ở các thị trấn dọc theo bờ biển và các con sông có tàu thủy đã được ghi nhận ở Nam Mỹ và Thái Lan ⁽²¹⁾. Vận chuyển lớp xe đã qua sử dụng từ Hoa Kỳ là nguyên nhân gây ra sự tái nhiễm *Aedes aegypti* ở

El Salvador vào năm 1965⁽²¹⁾; tương tự, *Aedes albopictus* rất có thể đã được nhập khẩu vào Hoa Kỳ từ châu Á qua lớp xe đã qua sử dụng vào giữa những năm 1980⁽²²⁾.

Gần đây, giao thông và giao thương đường bộ phát triển mạnh cùng nền kinh tế tại Việt Nam đã làm phát tán muỗi *Aedes aegypti* đến những vùng núi như Tuyên Quang, Sơn La nơi trước đây chưa từng ghi nhận sự có mặt của loài muỗi này. Trong 2 thập niên gần đây, mạng lưới đường cao tốc đã phát triển mạnh kết nối giao thương và du lịch khắp đất nước. Các trạm dừng nghỉ dọc theo đường cao tốc cũng là những trạm trung chuyển, đồng thời là những nơi có khả năng lây nhiễm SXHD cao vì có tần suất người và hàng hóa giao thương giữa các vùng miền. Tháng 12 năm 2024, đã xác định 3 ổ bọ gậy *Aedes aegypti* với 520 cá thể tại một trạm dừng nghỉ trên cao tốc Hà Nội - Thái Nguyên cho thấy quần thể loài muỗi này đã tồn tại với mật độ rất cao ngay cả mùa đông.

Sự gia tăng đáng kể về số mắc SXHD và sự lây lan của vi rút trong nhiều thập kỷ qua được cho là do tăng đột biến lưu lượng hành khách di chuyển bằng máy bay cũng như mở rộng các tuyến bay trên phạm vi toàn cầu. Muỗi trưởng thành bên trong cabin máy bay đã được ghi nhận nhiều lần. Tại một số sân bay, 2 loài muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* cũng đã được ghi nhận trong khu vực nhà ga hành khách và các kho hàng, nơi trung chuyển giữa hàng không và vận chuyển đường bộ⁽²²⁾.

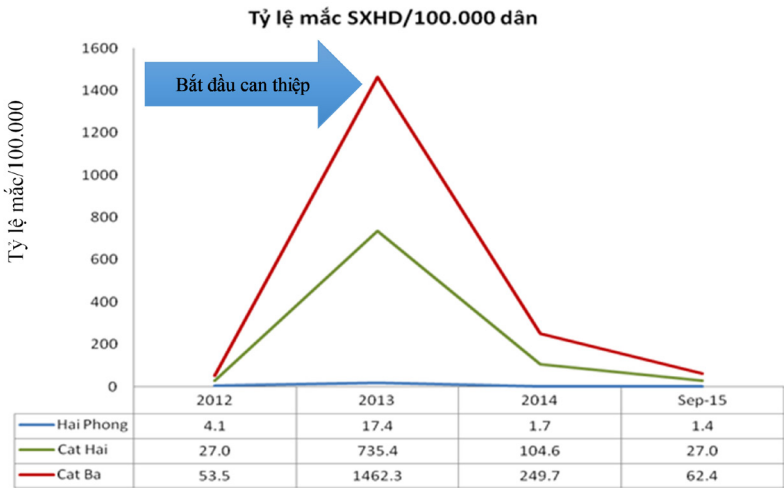
Mạng lưới và tần suất vận chuyển hàng không trong nước và quốc tế của Việt Nam tăng đột biến trong 2 thập niên vừa qua cũng là nguồn vận chuyển người mang vi rút và véc tơ giữa các thành phố lớn trong cả nước, đặc biệt từ Thành phố Hồ Chí Minh đến Hà Nội với tần suất hàng chục chuyến bay mỗi ngày. Bên cạnh đó, các chuyến bay cũng là cầu nối phát tán không chỉ muỗi trưởng thành mà còn các vật dụng có trứng muỗi *Aedes*, nhờ khả năng chịu khô hạn trong khoảng 12 tháng. Chính vì lý do này, cần có chiến lược giám sát các cửa khẩu để phát hiện nguy cơ xâm nhập và lây lan các loài muỗi truyền bệnh.

2.3. Du lịch

Khách du lịch đóng vai trò quan trọng trong dịch tễ học nhiễm vi rút Dengue toàn cầu. Những du khách có thể mang vi rút trong máu trong giai đoạn ủ bệnh, với các típ huyết thanh Dengue và các chủng khác nhau vào các khu vực, mà sau đó muỗi sẽ làm lây truyền bệnh. Du khách thường mang vi rút Dengue từ khu vực các nước nhiệt đới nơi đang lưu hành bệnh đến các nước trên thế giới thông qua các phương tiện giao thông nhanh chóng và hiện đại. Đã có 522 ca bệnh SXHD được xác định từ 24.920 du khách bị bệnh được ghi nhận tại 33 điểm trong suốt hơn một thập kỷ bởi mạng lưới giám sát GeoSentinel (www.geosentinel.org). Vi rút Dengue liên quan đến du lịch có tính chất mùa tại nhiều khu vực nhiệt đới (Đông Nam Á, Nam Trung Á, vùng Caribe, Nam Mỹ).

Đảo Cát Bà của Việt Nam được chọn là một trong sáu điểm du lịch nổi tiếng tại 6 quốc gia Đông Nam Á, tham gia vào dự án sử dụng phân tích đa ngành để hiểu rõ hơn về sinh học, hệ sinh thái và các yếu tố xã hội

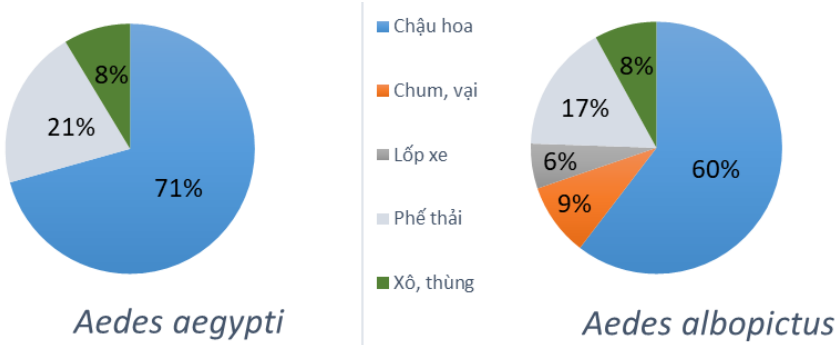
liên quan đến SXHD. Nghiên cứu đã cho thấy dưới ảnh hưởng của du lịch, mục đích sử dụng đất, đô thị hóa và chuyển đổi lao động nhiều năm cùng lượng du khách trong nước và quốc tế tăng đột biến đã làm bùng phát dịch SXHD vào năm 2013 với tỉ lệ mắc cao đột biến so với huyện Cát Hải và thành phố Hải Phòng. Nghiên cứu cũng xác định rõ nguy cơ cùng các biện pháp can thiệp thích hợp quần thể véc tơ đã có hiệu quả làm giảm số mắc tại Cát Bà ngay sau năm 2013 mặc dù số lượng du khách đến ngày càng tăng ⁽²³⁾.



Hình 4.8. Tỷ lệ mắc SXHD/100.000 dân tại đảo Cát Bà, huyện Cát Hải và thành phố Hải Phòng, 2013 - 2015 ⁽²²⁾

2.4. Thói quen trữ nước

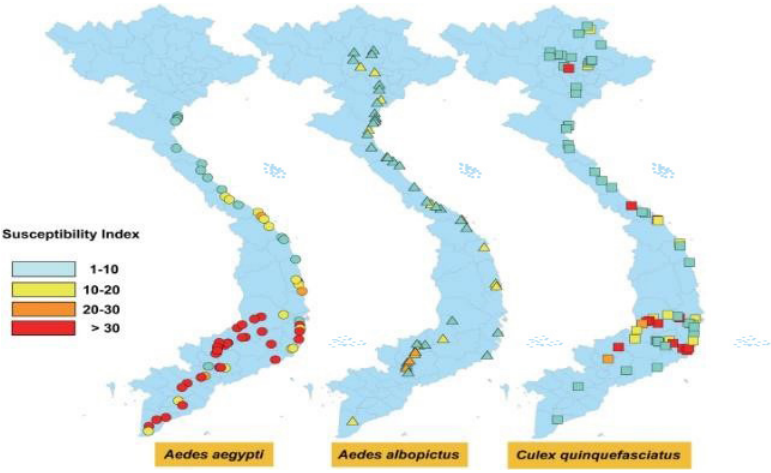
Về nhận thức và thái độ, con người luôn coi các loài muỗi là sinh vật gây hại (PEST) cần phải diệt trừ vì chúng truyền các bệnh có thể gây tử vong. Tuy nhiên, về hành vi, con người lại vô tình nuôi dưỡng muỗi. Điển hình là *Ae. aegypti*, loài chỉ ưa hút máu người (*Anthropophilic*), có đời sống gắn liền với hoạt động của con người và là loài muỗi “thông minh” với những đặc tính khôn ngoan và nguy hiểm nhất. Các đồ vật có nước trong và xung quanh nhà, đặc biệt là các dụng cụ chứa nước sinh hoạt là nơi sinh sản ưa thích của muỗi. Đặc biệt các khu dân cư đông đúc và thiếu nước sinh hoạt là nơi dung dưỡng loài muỗi này với nguy cơ cao bùng phát dịch SXHD. Tại một số nơi, tuy đã có hệ thống nước máy như khu dân cư quanh chợ tại thành phố Tuyên Quang, các đồ vật đọng nước xung quanh nhà vẫn là nơi sinh sản của muỗi. Bộ gậy *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* được ghi nhận trong 5 loại vật dụng có nước xung quang nhà, như là chậu cảnh, phế thải, thùng, chum vại. Đại đa số (60-71%) bộ gậy được tìm thấy trong các chậu hoa vốn phổ biến ở đây. Đây cũng là nơi SXHD bùng phát đột biến vào năm 2022.



Hình 4.9. Ổ bọ gây của 2 loài muỗi *Aedes* tại Tuyên Quang, 2023

2.5. Tác động từ các hoạt động phòng trừ côn trùng

Con người đã có rất nhiều tác động đến các quần thể muỗi truyền bệnh suốt 10 thập kỷ qua với các biện pháp cơ học, sinh học, sinh thái học nhưng mạnh nhất là hóa học với mong muốn diệt trừ các loài côn trùng có hại. Tuy đã có nhiều thành công trong việc phòng trừ sốt vàng, sốt rét nhưng cho đến nay, con người vẫn không thể kiểm soát được quần thể muỗi truyền SXHD⁽²⁵⁾. Bên cạnh đó, các hoạt động này cũng gây ra nhiều tác động không mong muốn cho môi trường và ngày càng thúc đẩy cơ chế kháng của các loài côn trùng, nơi các biện pháp hóa học được sử dụng rộng rãi. Nghiên cứu về thực trạng kháng hóa chất diệt côn trùng thuộc nhóm Pyrethroid, trên các loài muỗi phổ biến theo tỉnh tại Việt Nam năm 2007 cho thấy mức độ kháng hoá chất diệt côn trùng rất cao của *Aedes aegypti*, đồng thời cảnh báo mức độ sử dụng các biện pháp hóa học trong phòng trừ muỗi truyền bệnh sốt rét và SXHD cũng như phòng trừ côn trùng gia dụng và nông nghiệp là đáng báo động, đặc biệt là tại khu vực miền Trung và miền Nam (Hình 4.9)⁽⁸⁾.



Hình 4.10. Mức độ kháng hóa chất diệt côn trùng thuộc nhóm Pyrethroid của 03 loài muỗi phổ biến theo tỉnh tại Việt Nam.

Kasai Shinji (2016) và nhóm nghiên cứu quốc tế đã phát hiện gen đột biến gắn liền với tính kháng nhóm Pyrethroid tại châu Á (Việt Nam) và châu Âu (Italy) trên muỗi *Aedes albopictus*. Đột biến gen kháng này cũng được xác định trong *Aedes aegypti* tại một số địa phương của khu vực Đông Nam Á. Điều này cho thấy mức độ kháng hóa chất diệt côn trùng tại Đông Nam Á là đáng báo động, đặc biệt tại các thành phố lớn khu vực xích đạo ⁽²³⁾.

Trên đây là một số ghi nhận về đáp trả của quần thể muỗi nhằm thích nghi với những tác động hủy diệt từ con người. Hệ quả là giảm hiệu quả của các biện pháp phòng chống bằng hóa học vốn đã được chứng minh là gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe con người, vật nuôi và môi trường. Ngoài ra, các biện pháp phòng chống có thể tác động tới muỗi trưởng thành hay ấu trùng dù có hiệu quả 80-90% cũng tạo ra hệ quả là giảm cạnh tranh dinh dưỡng trong quần thể véc tơ. Điều này khiến cho thời gian phát triển của ấu trùng nhanh hơn, trọng lượng cơ thể lớn hơn, qua đó tăng cường thêm năng lực truyền bệnh và tuổi thọ của những cá thể sống sót ^(5, 6).

Một triển vọng mới trong kiểm soát SXHD bằng vắc xin đã góp phần thay đổi chiến lược toàn cầu ngăn chặn dịch bệnh lây truyền qua muỗi. Tuy nhiên, khuyến cáo của WHO và Bộ Y tế là kết hợp giám sát và phòng chống véc tơ kết hợp vắc xin bảo vệ con người trong thời gian tới. Trên hết, các yếu tố tự nhiên và kinh tế - xã hội vốn tác động rất lớn đến mối tương tác giữa con người, véc tơ và mầm bệnh, cần các hành động thông qua huy động cộng đồng trong cơ chế xã hội hóa để tạo nhiều nguồn lực cho giám sát và phòng chống các bệnh do véc tơ truyền ⁽²⁵⁾.

Tài liệu tham khảo

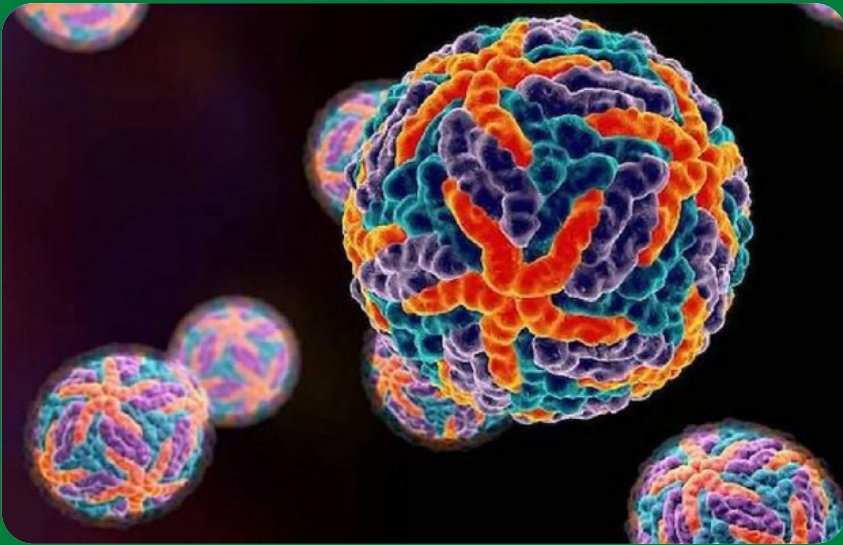
1. Tsunoda TT, C. C.; Tran, D. D.; Nguyen, L. H.; Tran, P. V.; Kawashima, E.; Iwashita, H. Blood-feeding and oviposition of yellow fever mosquito *Aedes aegypti* and Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in summer and winter in Hanoi, Vietnam. *Japanese Journal of Environmental Entomology and Zoology*. 2022;33(3):93-101.
2. Tsunoda T, Cuong TC, Dong TD, Yen NT, Le NH, Phong TV, et al. Winter refuge for *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* mosquitoes in Hanoi during Winter. *PLoS One*. 2014;9(4):e95606.
3. Trpis M, Hausermann W, Craig GB, Jr. Estimates of population size, dispersal, and longevity of domestic *Aedes aegypti aegypti* (Diptera: Culicidae) by mark-release-recapture in the village of Shauri Moyo in eastern Kenya. *J Med Entomol*. 1995;32(1):27-33.
4. Gubler DJ. Dengue. The arboviruses: Epidemiology and ecology. 2: CRC Press; 1988.
5. Phong TV, Tuno N, Kawada H, Takagi M. Comparative evaluation of fecundity and survivorship of six copepod (Copepoda: Cyclopidae) species, in relation to selection of candidate biological control agents against *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc*. 2008;24(1):61-9.
6. Tuno N, Phong TV, Takagi M. Climate Change May Restrict the Predation Efficiency of *Mesocyclops aspericornis* (Copepoda: Cyclopidae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Larvae. *Insects*. 2020;11(5).
7. Higa Y, Yen NT, Kawada H, Son TH, Hoa NT, Takagi M. Geographic distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* collected from used tires in Vietnam. *J Am Mosq Control Assoc*. 2010;26(1):1-9.
8. Kawada H, Higa Y, Nguyen YT, Tran SH, Nguyen HT, Takagi M. Nationwide investigation of the pyrethroid susceptibility of mosquito larvae collected from used tires in Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(3):e391.
9. Vithanomsat S, Watts DM, Nisalak A, Tharavanij S. The relationship of temperature to

- the replication and virulence of dengue viruses. J Med Assoc Thai. 1983;66(9):530-41.
10. Vithanomsat S, Watts, D.M., Nisalak, A. and Tharavanij, S. . The relationship of temperature to the replication and virulence of dengue viruses. Journal of the Medical Association of Thailand 1983;66:530-41.
11. Chung YK, Pang FY. Dengue virus infection rate in field populations of female *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Singapore. Trop Med Int Health. 2002;7(4):322-30.
12. Hien NT, Anh DD, Le NH, Yen NT, Phong TV, Nam VS, et al. Environmental factors influence the local establishment of *Wolbachia* in *Aedes aegypti* mosquitoes in two small communities in central Vietnam. Gates Open Res. 2021;5:147.
13. WHO. Dengue haemorrhagic control programme in Singapore: a case study on the successful control of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* using mainly environmental measures as a part of integrated vector control. WHONBC/86928: 2-23. 1986.
14. Focks DA, Haile DG, Daniels E, Mount GA. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (diptera: Culicidae): simulation results and validation. J Med Entomol. 1993;30(6):1018-28.
15. Chowell G, Sanchez F. Climate-based descriptive models of dengue fever: the 2002 epidemic in Colima, Mexico. J Environ Health. 2006;68(10):40-4, 55.
16. Shope R. Global climate change and infectious diseases. Environ Health Perspect. 1991;96:171-4.
17. Vũ Sinh Nam TVP, Nguyễn Thị Kim Tiến. Thay đổi khí hậu và tình hình sốt dengue/sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam. Tạp chí Y học dự phòng. 2010.
18. Smith TJ, Winter PE, Nisalak A, Udomsakdi S. Dengue control on an island in the Gulf of Thailand. II. Virological studies. Am J Trop Med Hyg. 1971;20(5):715-9.
19. Soper FL. *Aedes aegypti* and yellow fever. Bulletin of the World Health Organization. 1967;36.
20. Reiter P, Amador MA, Anderson RA, Clark GG. Short report: dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. Am J Trop Med Hyg. 1995;52(2):177-9.
21. Russell RC. Transport of insects of public health importance on international aircraft. Travel Medicine International. 1989;7:26-31.
22. Trần Vũ Phong TCT, Vũ Sinh Nam. Xác định các yếu tố sinh học - sinh thái - xã hội biến đổi liên quan đến du lịch và sốt xuất huyết Dengue tại đảo Cát Bà, Hải Phòng, 2013. Tạp chí Y học dự phòng. 2013;11(147):113-9.
23. Kasai S, Caputo B, Tsunoda T, Cuong TC, Maekawa Y, Lam-Phua SG, et al. First detection of a Vssc allele V1016G conferring a high level of insecticide resistance in *Aedes albopictus* collected from Europe (Italy) and Asia (Vietnam), 2016: a new emerging threat to controlling arboviral diseases. Euro Surveill. 2019;24(5).
24. Trần Vũ Phong NTD, Nguyễn Lương Tâm, Trần Công Tú, Trần Chí Cường, Vũ Sinh Nam. Huy động cộng đồng và xã hội hóa phòng chống vec tơ truyền bệnh. Tạp chí Y học dự phòng. 2022(32).
25. Ha, V. H., Hanh, N. T. H., Bich, N. T. N., Nghia, N. D., & Duong, T. N. (2022). The relationship between some weather factors and dengue fever in Hanoi in 2009-2019. Tạp chí Y học Dự phòng, 32(9), 18-25.

PHẦN II

VI RÚT DENGUE VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

CHỦ TRÌ PHẦN II:
PGS. TS. NGUYỄN VŨ TRUNG



CHƯƠNG 5. MỐI QUAN HỆ TIẾN HÓA CỦA CÁC *FLAVIVIRUS* VÀ VI RÚT DENGUE

CHƯƠNG 6. SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA VI RÚT DENGUE

CHƯƠNG 7. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH ĐỐI VỚI NHIỄM VI RÚT DENGUE

CHƯƠNG 8. CÁC KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN VI RÚT DENGUE

CHƯƠNG 5. MỐI QUAN HỆ TIẾN HÓA CỦA CÁC FLAVIVIRUS VÀ VI RÚT DENGUE

PGS. TS. Nguyễn Lê Khánh Hằng, TS. Nguyễn Thị Thu Thủy

1. Nguồn gốc, phân loại

Các nghiên cứu di truyền học và phân tử cho thấy rằng các *Flavivirus* có nguồn gốc từ một tổ tiên chung xuất hiện cách đây hàng ngàn năm, có thể là vào kỷ băng hà cuối cùng. Tổ tiên này có thể là một loại vi rút RNA đơn giản, có khả năng nhân lên trong tế bào vật chủ và lây truyền qua trung gian động vật chân đốt. Từ tổ tiên chung này, các *Flavivirus* đã bắt đầu phân hóa thành các dòng khác nhau, có thể do sự khác biệt về vật chủ, véc tơ hoặc môi trường. Quá trình này diễn ra trong một thời gian dài, với sự tích lũy các đột biến và sự chọn lọc tự nhiên. Giống *Flavivirus* (*Flavivirus* genus) có mối quan hệ tiến hóa gần gũi với các giống vi rút khác trong họ *Flaviviridae*, như *Pestivirus* và *Hepacivirus*. Tuy nhiên, chúng cũng có những đặc điểm riêng biệt về cấu trúc bộ gen, cơ chế nhân lên và khả năng gây bệnh. Vi rút Dengue thuộc giống vi rút gây sốt xuất huyết, cùng với một số vi rút khác như vi rút *Crimean-Congo* và vi rút *Alkhurma* ⁽¹⁾.

1.1. Đặc điểm chung của giống *Flavivirus*

- Cấu trúc hạt vi rút: *Flavivirus* có cấu trúc hình cầu, đường kính khoảng 40-60 nm. Vỏ vi rút bao gồm protein vỏ (Envelope - E), protein màng (Membrane - M) và lipid. Bên trong vỏ là bộ gen RNA đơn dương.
- Bộ gen: Bộ gen của *Flavivirus* chứa khoảng 10-11 kb, mã hóa cho 10-12 protein, bao gồm 3 protein cấu trúc (Capsid - C, Pre-membrane - prM, E) và 7 protein không cấu trúc (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) ⁽²⁾.
- Chu kỳ nhân lên: *Flavivirus* nhân lên trong tế bào chất của tế bào vật chủ. Quá trình nhân lên bao gồm các giai đoạn: xâm nhập, giải mã, sao chép, tổng hợp protein và lắp ráp vi rút.
- Lây truyền: *Flavivirus* lây truyền chủ yếu qua trung gian động vật chân đốt, như muỗi và ve. Một số loại vi rút cũng có thể lây truyền qua đường máu, đường quan hệ tình dục hoặc lây truyền từ mẹ sang con ⁽³⁾.

1.2. Sự đa dạng của giống *Flavivirus*

Sự khác biệt về vật chủ và véc tơ: Các *Flavivirus* khác nhau có thể có vật chủ và véc tơ khác nhau. Điều này dẫn đến sự khác biệt về phân bố địa lý và khả năng lây truyền của chúng.

Sự khác biệt về khả năng gây bệnh: Các *Flavivirus* khác nhau có thể gây ra các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, từ sốt nhẹ đến các bệnh nghiêm trọng như viêm não, sốt xuất huyết.

Sự khác biệt về khả năng thích nghi: Các *Flavivirus* khác nhau có thể có khả năng thích nghi khác nhau với môi trường và vật chủ. Điều này dẫn đến sự khác biệt về tốc độ tiến hóa và khả năng tồn tại của chúng.

2. Một số vi rút thuộc nhóm *Flavivirus* gây bệnh tại Việt Nam và khu vực Đông Nam Á

Họ *Flaviviridae* bao gồm 4 giống (genus): *Flavivirus*, *Hepacivirus*, *Pegivirus* và *Pestivirus*. Trong đó, *Flavivirus* là một giống lớn, bao gồm nhiều loại vi rút khác nhau, gây bệnh cho người và động vật. Tại Việt Nam và Đông Nam Á, có một số loại *Flavivirus* đã được xác định gây bệnh, bao gồm:

- Vi rút Dengue (DENV): Gây bệnh sốt xuất huyết dengue là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây truyền qua trung gian là muỗi *Aedes aegypti*. Tới nay, vi rút Dengue được xác định chính thức có 4 típ huyết thanh (serotype): DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4. Mặc dù DENV-5 đã được công bố trong một số nghiên cứu, nhưng sự tồn tại của nó như một típ huyết thanh thứ 5 riêng biệt và khả năng gây dịch trên người vẫn còn nhiều tranh luận khoa học và chưa được cộng đồng quốc tế công nhận rộng rãi như 4 típ truyền thống. Một số nghiên cứu đã đề xuất sự tồn tại của típ DENV-5, tuy nhiên sự lưu hành và vai trò gây bệnh của típ này vẫn cần thêm nhiều bằng chứng để khẳng định. Tránh khẳng định quá chắc chắn khiến người đọc hiểu nhầm là hiện nay đang lưu hành phổ biến 5 típ ^(4, 5). Bệnh SXHD là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng tại Việt Nam và một số nước trong khu vực Đông Nam Á với hàng ngàn ca mắc bệnh, tử vong mỗi năm.
- Vi rút Zika (ZIKV): Bệnh do vi rút Zika lây truyền qua trung gian muỗi *Aedes aegypti*. Nhiễm vi rút Zika khi mang thai có thể gây ra bệnh đầu nhỏ hoặc các di tật bẩm sinh khác ở thai nhi như bệnh vảy màng, mất thính giác... và các biến chứng như sảy thai, đẻ non. Các trường hợp mắc bệnh Zika cũng đã được ghi nhận tại Việt Nam từ năm 2016 và một số nước trong khu vực Đông Nam Á ⁽⁶⁻⁸⁾.
- Vi rút viêm não Nhật Bản (JEV): Gây bệnh viêm não, một bệnh nhiễm trùng thần kinh trung ương nghiêm trọng, lây truyền qua trung gian muỗi *Culex*. Bệnh viêm não Nhật Bản là một vấn đề sức khỏe đáng lo ngại ở Việt Nam và Đông Nam Á, đặc biệt là ở trẻ em.
- Vi rút Chikungunya (CHIKV): Gây bệnh Chikungunya, là một bệnh sốt cấp tính với các triệu chứng đau khớp dữ dội, lây truyền qua trung gian muỗi *Aedes aegypti*, đã ghi nhận các trường hợp mắc bệnh Chikungunya tại Việt Nam và một số nước trong khu vực Đông Nam Á ^(9, 10).
- Vi rút Tây sông Nile: Gây bệnh viêm não Tây sông Nile, một bệnh nhiễm trùng thần kinh trung ương, lây truyền qua trung gian muỗi *Culex*. Bệnh do vi rút Tây sông Nile ít gặp hơn so với các loại vi rút khác trong khu vực.

Ngoài ra, còn có một số loại *Flavivirus* khác cũng có thể gây bệnh ở Việt Nam và Đông Nam Á, nhưng ít gặp hơn hoặc chưa được nghiên cứu đầy đủ.

3. Mối quan hệ tiến hóa

Tiến hóa là một quá trình phức tạp và liên tục, không có một “đích cuối cùng” duy nhất. Thay vào đó, nó là một tập hợp các quá trình tương tác lẫn nhau, dẫn đến sự thay đổi của các sinh vật theo thời gian.

Vi rút Dengue, viêm não Nhật Bản, Zika và Chikungunya đều là những vi rút thuộc họ *Flaviviridae* và có mối quan hệ tiến hóa nhất định. Tuy nhiên, chúng cũng có những đặc điểm riêng biệt về cấu trúc, cơ chế lây truyền, bệnh cảnh lâm sàng và dịch tễ học.

3.1. Mối quan hệ tiến hóa chung

- Nguồn gốc tổ tiên: Cả bốn loại vi rút đều có nguồn gốc từ một tổ tiên chung xa xưa. Các nghiên cứu di truyền học cho thấy chúng có mối quan hệ tiến hóa gần gũi trong họ *Flaviviridae*.
- Phân loại: Dựa trên trình tự gen và đặc điểm sinh học, chúng được xếp vào các nhánh khác nhau trong giống *Flavivirus*.
- Sự phân hóa: Trong quá trình tiến hóa, các dòng vi rút này đã phân hóa để thích nghi với các vật chủ và véc tơ khác nhau.

3.1.1. Điểm tương đồng

- Cấu trúc vi rút: Đều có cấu trúc RNA đơn dương, được bao bọc bởi lớp vỏ protein và lipid.
- Cơ chế lây truyền: Chủ yếu lây truyền qua trung gian muỗi.
- Bệnh cảnh lâm sàng: Có thể gây ra các bệnh cảnh lâm sàng tương tự, bao gồm sốt, đau đầu, đau cơ.

3.1.2. Điểm khác biệt

Bảng 5.1. Mối quan hệ tiến hóa

Đặc điểm	Vi rút Dengue	Vi rút viêm não Nhật Bản	Vi rút Zika	Vi rút Chikungunya
Véc tơ	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>	<i>Aedes</i>	<i>Aedes</i>
Vật chủ	Người, linh trưởng	Lợn, chim	Người, linh trưởng	Người
Triệu chứng	Sốt xuất huyết	Viêm não	Dị tật bẩm sinh	Đau khớp
Phân bố	Toàn cầu (nhiệt đới)	Châu Á	Châu Mỹ, châu Phi, châu Á	Châu Phi, châu Á

3.2. Mối quan hệ tiến hóa cụ thể

- Vi rút Dengue và viêm não Nhật Bản: Có mối quan hệ tiến hóa gần gũi hơn so với vi rút Zika và Chikungunya. Cả hai vi rút đều có nguồn gốc từ một tổ tiên chung ở châu Á.
- Vi rút Dengue và Zika: Có một số điểm tương đồng về cấu trúc và cơ chế lây truyền, nhưng cũng có những khác biệt quan trọng về bệnh cảnh lâm sàng và dịch tễ học.

- Vi rút Dengue và Chikungunya: Mặc dù cùng lây truyền qua muỗi *Aedes*, nhưng thuộc các giống khác nhau (*Flavivirus* và *Alphavirus*).

3.3. Ý nghĩa của việc nghiên cứu mối quan hệ tiến hóa

- Hiểu rõ hơn về cơ chế gây bệnh: Nghiên cứu mối quan hệ tiến hóa giúp các nhà khoa học hiểu rõ hơn về cách các *Flavivirus* và vi rút Dengue xâm nhập vào tế bào, nhân lên và gây bệnh. Điều này có thể giúp phát triển các phương pháp điều trị và phòng ngừa hiệu quả hơn.
- Phát triển các phương pháp điều trị và phòng ngừa: Hiểu rõ hơn về cơ chế gây bệnh giúp các nhà khoa học phát triển các loại thuốc kháng vi rút và vắc xin hiệu quả để phòng ngừa và điều trị các bệnh do *Flavivirus* gây ra. Các nghiên cứu về mối quan hệ tiến hóa của vi rút Dengue đã góp phần vào việc phát triển vắc xin phòng bệnh SXHD.
- Dự đoán và kiểm soát dịch bệnh: Việc nghiên cứu mối quan hệ tiến hóa giúp các nhà khoa học dự đoán và kiểm soát các đợt dịch bệnh do *Flavivirus* gây ra. Ví dụ, việc theo dõi sự biến đổi của vi rút Dengue có thể giúp dự đoán các đợt dịch bệnh và có các biện pháp phòng ngừa kịp thời.
- Nghiên cứu về vai trò của môi trường: Đánh giá tác động của các yếu tố môi trường đến sự tiến hóa và phân bố của vi rút.
- Phát triển các công nghệ mới: Sử dụng các công nghệ giải trình tự gen, tin sinh học để nghiên cứu sâu hơn về sự tiến hóa của vi rút.

4. Sự cạnh tranh trong mối quan hệ tiến hóa giữa các *Flavivirus*

4.1. Các hình thức cạnh tranh

Trong giống *Flavivirus*, có nhiều loại cạnh tranh khác nhau có thể xảy ra:

- Cạnh tranh giữa các típ huyết thanh: Vi rút Dengue có 4 típ huyết thanh (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), có thể xảy ra hiện tượng cạnh tranh với nhau để lây nhiễm vào cùng một vật chủ.
- Cạnh tranh giữa các kiểu gen: Trong mỗi típ huyết thanh, có nhiều kiểu gen khác nhau cạnh tranh với nhau để tồn tại và nhân lên.
- Cạnh tranh giữa các loài vi rút: Các loài vi rút khác nhau trong nhóm *Flavivirus* (vi rút Dengue, vi rút Zika, vi rút viêm não Nhật Bản) cũng có thể cạnh tranh với nhau để lây nhiễm vào cùng một quần thể vật chủ hoặc cùng một khu vực địa lý.

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến cạnh tranh

- Miễn dịch: Miễn dịch của vật chủ đóng vai trò quan trọng trong cạnh tranh giữa các típ huyết thanh. Sau khi nhiễm một típ huyết thanh vi rút Dengue, cơ thể sẽ có miễn dịch với típ huyết thanh đó, nhưng không có miễn dịch chéo với các típ huyết thanh khác. Điều này tạo lợi thế cho các típ huyết thanh khác trong việc lây nhiễm vào vật chủ.
- Véc tơ: Sự phân bố và đặc điểm của véc tơ (chủ yếu là muỗi) cũng ảnh hưởng đến cạnh tranh giữa các vi rút. Nếu một loại muỗi ưa thích một

loại vi rút hơn, thì vi rút đó sẽ có lợi thế hơn trong việc lây truyền.

- Môi trường: Các yếu tố môi trường như khí hậu, địa lý và mật độ dân số cũng có thể ảnh hưởng đến cạnh tranh giữa các vi rút. Một số loại vi rút có thể thích nghi tốt hơn với môi trường nóng ẩm, trong khi các loại vi rút khác có thể thích nghi tốt hơn với môi trường lạnh khô.

4.3. Hậu quả của cạnh tranh

- Sự đa dạng di truyền: Cạnh tranh giữa các vi rút dẫn đến sự đa dạng di truyền của chúng. Các vi rút phải liên tục thay đổi để thích nghi với môi trường và vật chủ, tạo ra các biến thể mới.
- Sự phân bố của vi rút: Cạnh tranh giữa các vi rút cũng ảnh hưởng đến sự phân bố của chúng trong tự nhiên. Các vi rút có khả năng cạnh tranh tốt hơn sẽ có xu hướng lây lan rộng hơn.
- Sự xuất hiện của các bệnh mới: Trong một số trường hợp, cạnh tranh giữa các vi rút có thể dẫn đến sự xuất hiện của các bệnh mới. Ví dụ, nếu một loại vi rút có khả năng lây truyền từ động vật sang người, nó có thể cạnh tranh với các vi rút khác để lây nhiễm vào người và gây ra dịch bệnh.

5. Sự tiến hóa của *Flavivirus* và cơ chế tiến hóa

Các *Flavivirus* liên tục tiến hóa và thay đổi để thích nghi với môi trường và vật chủ. Sự thay đổi này có thể dẫn đến sự xuất hiện của các típ huyết thanh mới hoặc các chủng vi rút có độc lực cao hơn với khả năng lây truyền khác nhau. Ví dụ, sự xuất hiện của các típ huyết thanh mới của vi rút Dengue có thể làm cho bệnh trở nên nghiêm trọng hơn do hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (Antibody - Dependent Enhancement - ADE).

5.1. Cơ chế tiến hóa

Sự tiến hóa của nhóm *Flavivirus* diễn ra thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm:

- Đột biến: Vi rút RNA có tốc độ đột biến rất cao, do enzyme RNA polymerase của chúng có độ chính xác thấp khi sao chép bộ gen. Điều này dẫn đến sự tích lũy các đột biến trong bộ gen của vi rút, tạo ra các biến thể mới.
- Tái tổ hợp: Sự tái tổ hợp (recombination) là quá trình trao đổi vật liệu di truyền giữa các vi rút khác nhau. Khi hai hoặc nhiều vi rút cùng nhiễm vào một tế bào, chúng có thể trao đổi các đoạn RNA với nhau, tạo ra các vi rút lai (recombinant virus) mang các đặc điểm di truyền khác nhau.
- Chọn lọc tự nhiên: Các biến thể vi rút mới có khả năng thích nghi tốt hơn với môi trường và vật chủ sẽ có xu hướng tồn tại và nhân lên mạnh mẽ hơn. Áp lực chọn lọc có thể là đáp ứng miễn dịch của vật chủ, các tác động môi trường (như nhiệt độ, độ ẩm), hoặc từ sự cạnh tranh giữa các vi rút khác nhau.

5.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiến hóa

- Vật chủ: Sự đa dạng của vật chủ (bao gồm cả người và động vật) tạo ra áp lực chọn lọc khác nhau đối với vi rút. Mỗi loài vật chủ có hệ miễn dịch và môi trường bên trong khác nhau, đòi hỏi vi rút phải thích nghi để tồn tại và nhân lên.
- Môi trường: Các yếu tố môi trường như khí hậu, địa lý và mật độ dân số có thể ảnh hưởng đến sự phân bố và tiến hóa của vi rút. Ví dụ, vi rút Dengue phát triển mạnh ở vùng nhiệt đới, nơi có nhiều muỗi *Aedes aegypti* - véc tơ truyền bệnh chính.
- Véc tơ: Sự phân bố và đặc điểm của véc tơ (chủ yếu là muỗi và ve) cũng đóng vai trò quan trọng trong sự tiến hóa của vi rút. Vi rút phải thích nghi để có thể nhân lên trong véc tơ và lây truyền sang vật chủ mới.

5.3. Típ huyết thanh, kiểu gen và tính tương tự loài của vi rút Dengue**5.3.1. Típ huyết thanh vi rút Dengue**

Sự xuất hiện của các típ huyết thanh (serotype): Típ huyết thanh là một nhóm vi rút có chung một số đặc điểm kháng nguyên, được phân biệt dựa trên phản ứng của nhóm vi rút với các kháng thể đặc hiệu. Vi rút Dengue có 4 típ huyết thanh khác nhau, được ký hiệu là DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4. Sự khác biệt giữa các típ huyết thanh vi rút Dengue được quyết định chính bởi protein E (envelope), protein trên bề mặt vi rút có vai trò quan trọng trong quá trình xâm nhập vào tế bào vật chủ. Protein E của mỗi típ huyết thanh có cấu trúc khác nhau, dẫn đến sự khác biệt về khả năng bị nhận diện và tương tác với các kháng thể. Đáp ứng miễn dịch được tạo ra sau khi nhiễm một típ huyết thanh vi rút Dengue chỉ có tính đặc hiệu với típ huyết thanh vi rút đó, không bảo vệ chéo với các típ huyết thanh khác. Vì vậy, một người có thể mắc bệnh SXHD nhiều lần trong đời, mỗi lần do một típ huyết thanh khác nhau ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Cơ chế xuất hiện và lây lan của các típ huyết thanh:

- Đột biến: Các típ huyết thanh vi rút Dengue có thể xuất hiện do quá trình đột biến ngẫu nhiên trong quá trình nhân lên của vi rút. Đột biến có thể làm thay đổi cấu trúc của protein E, tạo ra các biến thể vi rút có tính kháng nguyên khác biệt.
- Chọn lọc tự nhiên: Các biến thể vi rút mới có khả năng thích nghi tốt hơn với môi trường và vật chủ sẽ có xu hướng tồn tại và nhân lên mạnh mẽ hơn. Áp lực chọn lọc từ đáp ứng miễn dịch của con người và từ các yếu tố môi trường có thể thúc đẩy sự xuất hiện và lây lan của các típ huyết thanh mới.
- Lây truyền qua trung gian muỗi: Muỗi *Aedes aegypti* là véc tơ chính truyền bệnh SXHD. Muỗi có thể mang nhiều típ huyết thanh khác nhau và lây truyền sang người. Sự lây truyền qua trung gian là muỗi giúp các típ huyết thanh vi rút Dengue khác nhau lây lan trong cộng đồng.

Ảnh hưởng của các tí huyết thanh tới bệnh sinh SXHD:

- Mức độ nặng của bệnh: Một số nghiên cứu cho thấy rằng các tí huyết thanh vi rút Dengue khác nhau có thể gây ra các mức độ nghiêm trọng khác nhau của bệnh. Ví dụ, nhiễm DENV-2 thường liên quan đến các trường hợp SXHD nặng hơn so với các tí huyết thanh khác.
- Hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE): Nhiễm trùng thứ phát với một tí huyết thanh vi rút Dengue khác có thể dẫn đến hiện tượng ADE. Đó là các kháng thể từ lần nhiễm trước không trung hòa được tí huyết thanh khác, mà lại làm tăng cường khả năng xâm nhập của vi rút vào tế bào miễn dịch. Điều này có thể dẫn đến sự gia tăng số lượng vi rút và các phản ứng viêm quá mức, gây ra các biến chứng nặng của bệnh.
- Đáp ứng miễn dịch: Các tí huyết thanh vi rút Dengue khác nhau có thể kích hoạt các đáp ứng miễn dịch khác nhau trong cơ thể. Điều này có thể ảnh hưởng đến quá trình phục hồi bệnh và khả năng bảo vệ khỏi các lần nhiễm trùng tiếp theo.

Ảnh hưởng của các tí huyết thanh đến dịch tễ học:

- Sự phân bố của các tí huyết thanh: Sự phân bố của các tí huyết thanh Dengue khác nhau có thể thay đổi theo thời gian và địa điểm. Điều này có thể ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh và mức độ nghiêm trọng của các đợt dịch.
- Sự thay thế các tí huyết thanh: Sự thay thế giữa các tí huyết thanh vi rút Dengue trong một khu vực có thể dẫn đến sự gia tăng số lượng người có nguy cơ mắc bệnh nặng do hiện tượng ADE.
- Khả năng thích ứng của vi rút: Các tí huyết thanh Dengue có khả năng thích ứng với các điều kiện môi trường và vật chủ khác nhau. Điều này có thể làm cho việc kiểm soát và phòng ngừa bệnh trở nên khó khăn hơn.

Nghiên cứu về các tí huyết thanh vi rút Dengue:

- Giải trình tự gen: Các nghiên cứu giải trình tự gen giúp xác định và phân biệt các tí huyết thanh vi rút Dengue, cũng như theo dõi sự biến đổi của chúng theo thời gian.
- Nghiên cứu dịch tễ học: Các nghiên cứu dịch tễ học giúp hiểu rõ hơn về sự phân bố, lây lan và vai trò của các tí huyết thanh vi rút Dengue trong các đợt dịch.
- Nghiên cứu miễn dịch học: Các nghiên cứu miễn dịch học giúp tìm hiểu về đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với các tí huyết thanh vi rút Dengue khác nhau, cũng như vai trò của hiện tượng ADE trong bệnh SXHD.

Ứng dụng trong phòng bệnh và điều trị:

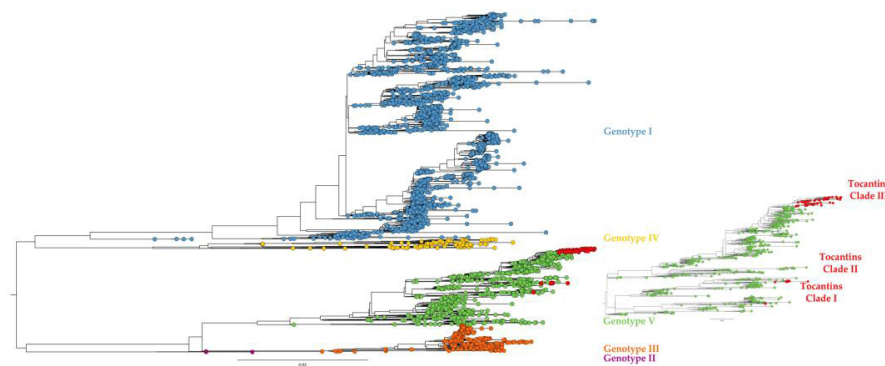
- Phát triển vắc xin: Hiểu rõ hơn về các tí huyết thanh vi rút Dengue là rất quan trọng trong việc phát triển vắc xin phòng bệnh hiệu quả. Vắc xin cần có khả năng bảo vệ chống lại cả bốn tí huyết thanh để đảm bảo hiệu quả phòng bệnh tối ưu.

- Phát triển thuốc kháng vi rút: Các nghiên cứu về các típ huyết thanh vi rút Dengue có thể giúp tìm ra các mục tiêu thuốc kháng vi rút tiềm năng, nhằm ức chế sự nhân lên của vi rút và giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.
- Theo dõi và dự đoán dịch bệnh: Việc theo dõi sự phân bố và biến đổi của các típ huyết thanh vi rút Dengue giúp dự đoán các đợt dịch bệnh và có các biện pháp phòng ngừa kịp thời.

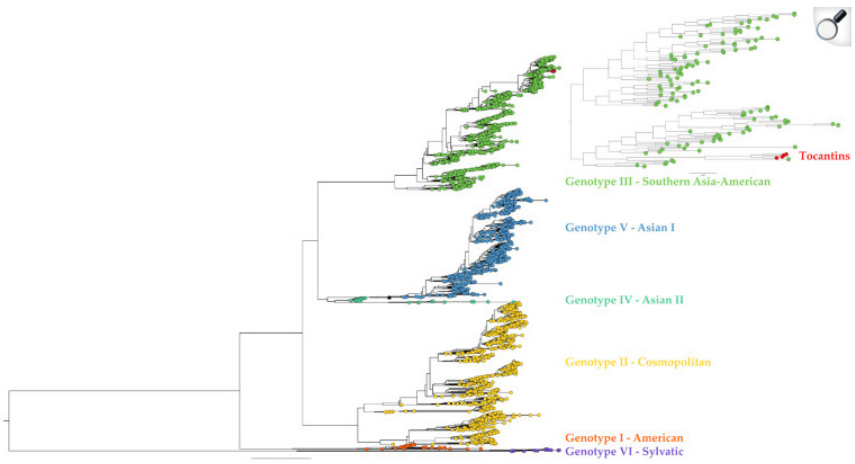
5.3.2. Kiểu gen vi rút Dengue

Sự xuất hiện của các kiểu gen (genotype): Kiểu gen là tập hợp các gen của một sinh vật. Ở vi rút Dengue, kiểu gen dùng để chỉ các biến thể di truyền khác nhau của vi rút, dựa trên trình tự nucleotide của bộ gen. Vi rút Dengue có sự đa dạng di truyền rất lớn, với nhiều kiểu gen khác nhau tồn tại trong mỗi típ huyết thanh. Các kiểu gen này có thể khác nhau ở một hoặc một vài nucleotide trong bộ gen. Sự khác biệt này có thể ảnh hưởng đến khả năng nhân lên, khả năng gây bệnh, khả năng lây truyền và khả năng kháng thuốc của vi rút. Các kiểu gen vi rút Dengue được phân loại dựa trên sự khác biệt về trình tự nucleotide của bộ gen, đặc biệt là ở vùng gen mã hóa cho protein E.

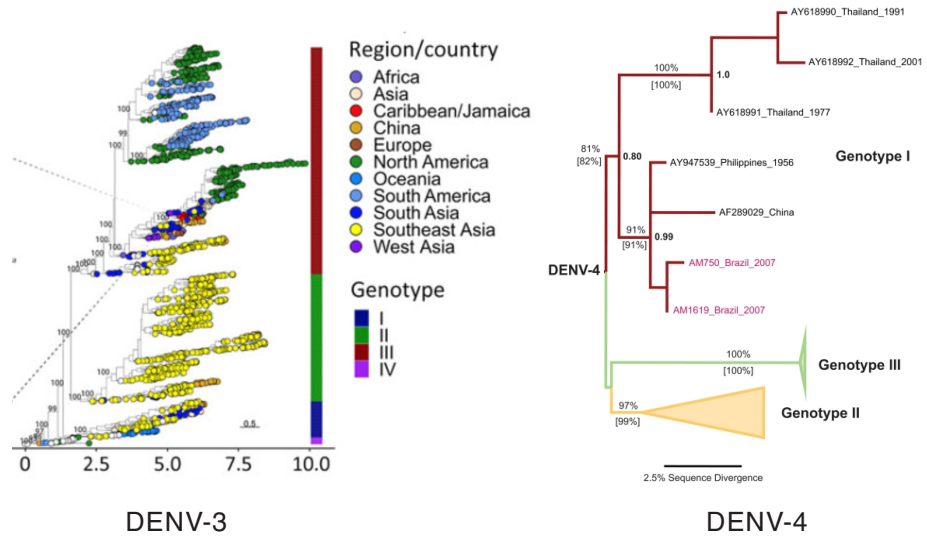
Theo nghiên cứu của Lanciotti R.S và cộng sự (1994 và 1997), DENV-1 có 5 kiểu gen (vùng rừng/Malaysia, châu Mỹ/châu Phi, Đông Nam Á, châu Á và Thái Lan), DENV-2 có 6 kiểu gen (châu Mỹ, Cosmopolitan, Đông Nam Á, châu Á II, châu Á I và vùng rừng), DENV-3 có 4 kiểu gen (châu Mỹ, vùng Lục Ấn, Thái Lan, Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương) và DENV-4 có 3 kiểu gen khác nhau (vùng rừng, Indonesia và Đông Nam châu Á) (1, 13). Tại Việt Nam, DENV-1 lưu hành hầu hết các loại kiểu gen trừ kiểu gen châu Mỹ/châu Phi, DENV-2 gần đây xuất hiện và nổi trội kiểu gen Cosmopolitan, DENV-3 với kiểu gen Thái Lan và Đông Nam châu Á và DENV-4 với kiểu gen Đông Nam châu Á.



Hình 5.1. Kiểu gen trong vi rút Dengue típ 1 (DENV-1)⁽¹⁴⁾



Hình 5.2. Kiểu gen trong vi rút Dengue típ 2 (DENV-2) (14)



Hình 5.3. Kiểu gen trong vi rút Dengue típ 3 (DENV-3) và Dengue 4 (DENV-4) (15, 16)

Cơ chế xuất hiện kiểu gen:

- Đột biến: RNA có tốc độ đột biến rất cao do enzyme RNA polymerase của chúng có độ chính xác thấp khi sao chép bộ gen. Điều này dẫn đến sự tích lũy các đột biến trong bộ gen của vi rút tạo ra các biến thể mới.
- Chọn lọc tự nhiên: Các biến thể vi rút mới có khả năng thích nghi tốt hơn với môi trường và vật chủ sẽ có xu hướng tồn tại và nhân lên mạnh mẽ hơn. Áp lực chọn lọc có thể đến từ hệ miễn dịch của vật chủ, từ các yếu tố môi trường (như nhiệt độ, độ ẩm), hoặc từ sự cạnh tranh giữa các vi rút khác nhau.

Số lượng kiểu gen trong mỗi típ huyết thanh: Có thể thay đổi theo thời gian và địa điểm, do sự đột biến và chọn lọc tự nhiên. Vi rút Dengue có sự đa dạng di truyền rất lớn, với nhiều kiểu gen khác nhau tồn tại trong mỗi típ huyết thanh. Các kiểu gen này có thể khác nhau ở một hoặc một vài nucleotide trong bộ gen.

Phân loại kiểu gen: Các kiểu gen vi rút Dengue được phân loại dựa trên sự khác biệt về trình tự nucleotide của bộ gen, đặc biệt là ở vùng gen mã hóa cho protein E. Tuy nhiên, việc phân loại này không phải lúc nào cũng thống nhất và có nhiều hệ thống phân loại khác nhau đã được đề xuất.

Ý nghĩa của sự đa dạng kiểu gen: Sự đa dạng kiểu gen của vi rút Dengue có ý nghĩa quan trọng trong nhiều khía cạnh:

- Khả năng thích ứng: Sự tồn tại của nhiều kiểu gen khác nhau giúp vi rút Dengue có khả năng thích nghi nhanh chóng với các thay đổi của môi trường và vật chủ.
- Khả năng gây bệnh: Một số nghiên cứu cho thấy rằng các kiểu gen khác nhau có thể có khả năng gây bệnh và lây truyền khác nhau.
- Khả năng kháng thuốc: Sự xuất hiện của các biến thể kháng thuốc có thể gây khó khăn cho việc điều trị bệnh.
- Phát triển vắc xin: Sự đa dạng kiểu gen của vi rút Dengue là một thách thức trong việc phát triển vắc xin phòng bệnh hiệu quả. Vắc xin cần có khả năng bảo vệ chống lại nhiều kiểu gen khác nhau để đảm bảo hiệu quả phòng bệnh tối ưu.

Nghiên cứu về kiểu gen vi rút Dengue: Các nghiên cứu về kiểu gen vi rút Dengue đang được tiến hành để hiểu rõ hơn về vai trò của chúng trong quá trình tiến hóa, gây bệnh và lây truyền của vi rút. Các nghiên cứu này có thể giúp chúng ta:

- Dự đoán và kiểm soát dịch bệnh: Việc theo dõi sự phân bố và biến đổi của các kiểu gen vi rút Dengue giúp dự đoán các đợt dịch bệnh và có các biện pháp phòng ngừa kịp thời.
- Phát triển các phương pháp điều trị và phòng ngừa hiệu quả hơn: Hiểu rõ hơn về sự đa dạng di truyền của vi rút Dengue có thể giúp phát triển các loại thuốc kháng vi rút và vắc xin hiệu quả hơn.

5.3.3. Tương tự loài (*Quasispecies*)

Sự xuất hiện của các tính tương tự loài là một quần thể vi rút bao gồm nhiều biến thể di truyền khác nhau nhưng có liên quan chặt chẽ với nhau. Vi rút Dengue có vật liệu di truyền là RNA nên thiếu hụt hoạt động chỉnh sửa (DNA polymerase), do đó ước tính sẽ xuất hiện tỉ lệ lỗi khoảng từ 10^{-3} đến 10^{-5} đột biến trên nucleotide trong một chu kỳ nhân lên và khả năng xảy ra rất nhiều đột biến kép. Cho dù phần lớn vi rút đột biến đều không có khả năng gây nhiễm, nhưng cũng tạo ra quần thể vi rút chứa các vi rút đa dạng về di truyền (có thể gọi là quasispecies - tương tự loài). Sự tồn tại của quasispecies có ý nghĩa quan trọng trong việc vi rút thích nghi với môi

trường và vật chủ. Các biến thể khác nhau có thể có tính kháng nguyên, độc lực hoặc khả năng lây truyền khác nhau ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Cơ chế xuất hiện tương tự loài: Đột biến và chọn lọc tự nhiên.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện tính tương tự loài:

- Tốc độ đột biến cao: Vi rút RNA có tốc độ đột biến rất cao, tạo ra nhiều biến thể di truyền khác nhau.
- Áp lực chọn lọc: Các yếu tố như hệ miễn dịch của vật chủ, môi trường và sự cạnh tranh giữa các vi rút khác nhau đều tạo ra áp lực chọn lọc, thúc đẩy sự xuất hiện và lây lan của các quasispecies mới.
- Tái tổ hợp: Sự tái tổ hợp (recombination) là quá trình trao đổi vật liệu di truyền giữa các vi rút khác nhau. Khi hai hoặc nhiều vi rút cùng nhiễm vào một tế bào, chúng có thể trao đổi các đoạn RNA với nhau, tạo ra các vi rút tái tổ hợp (recombinant virus) mang các đặc điểm di truyền khác nhau.

5.3.4. Mối quan hệ và vai trò giữa típ huyết thanh, kiểu gen và tính tương tự loài

- Típ huyết thanh (serotype): Là cấp độ phân loại rộng nhất, dựa trên sự khác biệt về kháng nguyên. Mỗi típ huyết thanh có thể bao gồm nhiều kiểu gen khác nhau ^(10, 18).
- Kiểu gen (genotype): Là cấp độ phân loại chi tiết hơn, dựa trên sự khác biệt về trình tự nucleotide của bộ gen. Mỗi kiểu gen có thể bao gồm nhiều quasispecies khác nhau.
- Tương tự loài (quasispecies): Là cấp độ phân loại nhỏ nhất, dựa trên sự khác biệt ở một hoặc một vài nucleotide trong bộ gen.

Vai trò của típ huyết thanh, kiểu gen và tính tương tự loài trong sự tiến hóa của vi rút Dengue

- Sự xuất hiện của các típ huyết thanh: Các típ huyết thanh vi rút Dengue có thể đã xuất hiện từ một tổ tiên chung duy nhất. Sự khác biệt giữa các típ huyết thanh có thể là kết quả của đột biến và chọn lọc tự nhiên, giúp vi rút thích nghi với các điều kiện môi trường và vật chủ khác nhau.
- Sự đa dạng di truyền của vi rút Dengue: Sự tồn tại của nhiều kiểu gen và quasispecies khác nhau giúp vi rút Dengue có khả năng thích nghi nhanh chóng với các thay đổi của môi trường và vật chủ.
- Sự thay đổi độc lực và khả năng lây truyền: Các biến thể di truyền khác nhau có thể có khả năng gây bệnh và lây truyền khác nhau. Điều này có thể ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của bệnh và khả năng lây lan của dịch bệnh.
- Sự kháng thuốc: Giống như nhiều loại vi rút khác, vi rút Dengue cũng có thể phát triển khả năng kháng thuốc. Sự xuất hiện của các biến thể kháng thuốc có thể gây khó khăn cho việc điều trị bệnh.
- Sự tiến hóa của vi rút Dengue là một quá trình phức tạp, liên tục và

chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau. Hiểu rõ hơn về vai trò của típ huyết thanh (serotype), kiểu gen (genotype) và tương tự loài (quasispecies) trong quá trình tiến hóa này có thể giúp chúng ta dự đoán và kiểm soát các bệnh do vi rút Dengue gây ra, cũng như phát triển các phương pháp điều trị và phòng ngừa hiệu quả hơn.

Tài liệu tham khảo:

1. Lanciotti RS, Lewis JG, Gubler DJ, Trent DW. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J Gen Virol.* 1994;75 (Pt 1):65-75.
2. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Research.* 2023;324:199018.
3. Heinz FX, Stiasny K. Flaviviruses and their antigenic structure. *J Clin Virol.* 2012;55(4):289-95.
4. Yesmin F, Nasim R, Anjum R, Dewan SMR. Epidemiological challenges in Dengue outbreak: DENV-5 emergence and public health strategies. *International Journal of Surgery Open.* 2024;62(1).
5. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(1):67-70.
6. Musso D, Gubler Duane J. Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews.* 2016;29(3):487-524.
7. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. *Emerging Infectious Disease journal.* 2009;15(9):1347.
8. Moi ML, Nguyen TTT, Nguyen CT, Vu TBH, Tun MMN, Pham TD, et al. Zika virus infection and microcephaly in Vietnam. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):805-6.
9. Handler MZ, Handler NS, Stephany MP, Handler GA, Schwartz RA. Chikungunya fever: an emerging viral infection threatening North America and Europe. *Int J Dermatol.* 2017;56(2):e19-e25.
10. Nguyen TV, Ngwe Tun MM, Cao MT, Dao HM, Luong CQ, Huynh TKL, et al. Serological and Molecular Epidemiology of Chikungunya Virus Infection in Vietnam, 2017-2019. *Viruses.* 2023;15(10).
11. Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2005;43(10):4977-83.
12. Kukreti H, Dash PK, Parida M, Chaudhary A, Saxena P, Rautela RS, et al. Phylogenetic studies reveal existence of multiple lineages of a single genotype of DENV-1 (genotype III) in India during 1956-2007. *Virol J.* 2009;6:1.
13. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9.
14. Souza UJB, Macedo Y, Santos RND, Cardoso FDP, Galvao JD, Gabev EE, et al. Circulation of Dengue Virus Serotype 1 Genotype V and Dengue Virus Serotype 2 Genotype III in Tocantins State, Northern Brazil, 2021-2022. *Viruses.* 2023;15(11).
15. Redman SA, Perez LJ, Forberg K, Francis K, Walker JP, Thompson TK, et al. Dengue Virus Serotype 3 Origins and Genetic Dynamics, Jamaica. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(10):2149-54.
16. de Melo FL, Romano CM, de Andrade Zanotto PM. Introduction of dengue virus 4 (DENV-4) genotype I into Brazil from Asia? *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(4):e390.
17. N.T.T.T LTQM. Nghiên cứu đặc điểm sinh học phân tử (tính tương tự loài - Quasispecies) của vi rút Dengue đang lưu hành tại Việt Nam và Philippines. 2017.
18. Domingo E, Sheldon J, Perales C. Viral quasispecies evolution. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(2):159-216.
19. Kurosu T. Quasispecies of dengue virus. *Trop Med Health.* 2011;39(4 Suppl):29-36.

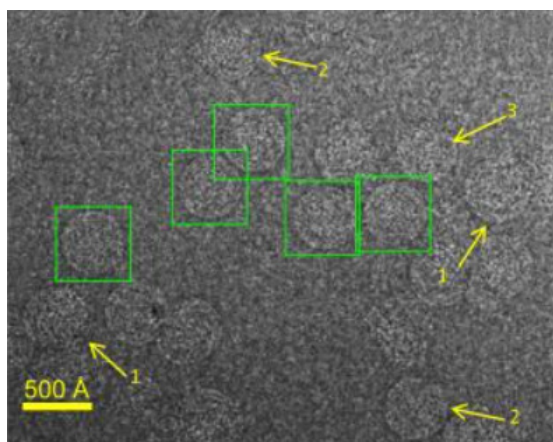
CHƯƠNG 6. SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA VI RÚT DENGUE

PGS. TS. Nguyễn Thị Lan Anh, TS. BS. Nguyễn Thanh Vũ

Các nghiên cứu sử dụng kỹ thuật kính hiển vi điện tử (Electron Microscopy-EM), kính hiển vi điện tử truyền qua (Transmission Electron Microscopy-TEM), cắt lớp điện tử (Electron Tomography-ET), kính hiển vi điện tử Cryo (CryoEM) và tinh thể học tia X (X-ray Crystallography) đã làm sáng tỏ cấu trúc của hạt vi rút Dengue cũng như các protein, quá trình tiếp xúc và xâm nhập vào tế bào đích ở vật chủ, vị trí và quá trình nhân lên của vi rút bên trong tế bào. Bên cạnh đó, các nghiên cứu đột biến và tương tác di truyền trong bộ gen vi rút đã cung cấp thông tin quan trọng về cơ chế sao chép RNA và chức năng của các cấu trúc RNA ^(1, 2). Công nghệ tái tổ hợp tích hợp gen reporter vào phân tử RNA, hạt vi rút (virion) tạo điều kiện cho các nghiên cứu về cấu trúc chức năng bộ gen RNA vi rút và vai trò của các protein cũng như vòng đời của vi rút Dengue.

1. Cấu trúc của hạt vi rút

Các nghiên cứu sử dụng kính hiển vi điện tử CryoEM và tinh thể học tia X để quan sát hạt vi rút Dengue trong dịch nổi nuôi cấy tế bào gây nhiễm, đã xác định hạt vi rút trưởng thành và chưa trưởng thành có đường kính tương ứng là 50 nm và 60 nm. Hạt vi rút Dengue trưởng thành có bề mặt tương đối nhẵn, còn hạt vi rút chưa trưởng thành có bề mặt xù xì với cấu trúc hình gai, làm cho đường kính lớn ^{(3), (4)}.

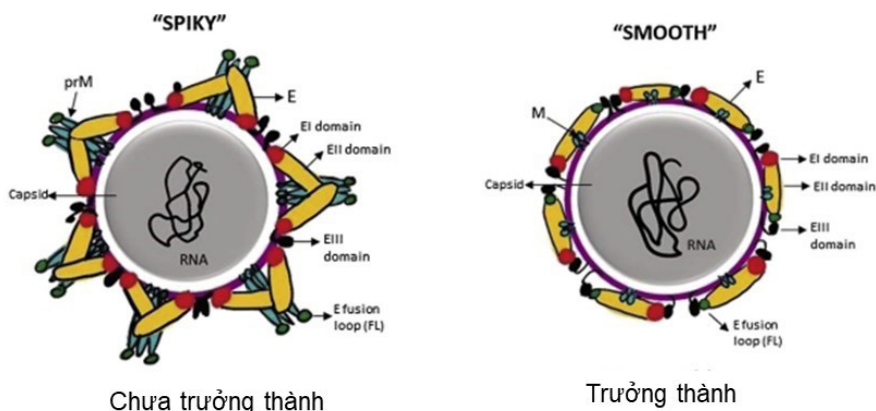


Hình 6.1. Quan sát hạt vi rút Dengue dưới kính hiển vi điện tử CryoEM, độ phân giải 3,5 Å.

Hạt vi rút trưởng thành trong ô xanh và mũi tên 1, 2, 3 chỉ những hạt vi rút chưa trưởng thành, hình dạng bất thường, không hoàn thiện ⁽⁵⁾

Cả hai loại hạt vi rút đều có bao ngoài là glycoprotein và lớp lipid kép từ vật chủ. Phía trong là lõi RNA - protein gồm bộ gen RNA vi rút và protein capsid. Lớp áo glycoprotein gồm 180 phân tử mỗi loại protein E và preM/M. Tuy nhiên, hai protein này có cấu tạo dạng khác nhau giữa dạng

hạt chưa trưởng thành và trưởng thành, tạo ra những đặc điểm cấu tạo đặc trưng cho mỗi dạng hạt. Ở dạng hạt chưa trưởng thành, 90 heterodimer protein prM và protein E tạo thành 60 gai dạng phức hợp ba bộ đôi prM + E liên kết với nhau (trimer) tạo nên bề mặt xù xì. Ở dạng hạt trưởng thành, 90 homodimer protein E nằm sát xuống bề mặt, sắp xếp theo kiểu họa tiết xương cá (herringbone), tạo nên lớp vỏ nhẵn. Peptide pr bị cắt khỏi prM trong quá trình hạt trưởng thành, phần M giữ lại nằm xuyên màng, ngay dưới protein E.



Hình 6.2. Mô phỏng hạt vi rút Dengue.

Hạt chưa trưởng thành, có bề mặt xù xì với cấu trúc gai tạo bởi trimer protein E và prM, hình thái “Spiky”. Hạt trưởng thành có bề mặt nhẵn, dimers protein E xếp phẳng xuống và dimer M nằm ngay bên dưới, có hình thái “Smooth”. Trong quá trình trưởng thành của hạt vi rút, Protein E có thể thay đổi cấu hình nhờ cấu trúc không gian linh hoạt với 3 domains E1, E2 và E3, protein prM bị phân cắt bởi furin protease ⁽⁶⁾.

Hạt vi rút chưa trưởng thành được lắp ráp protein E và prM lên bề mặt tại lưới nội chất có pH trung tính, trở thành hạt trưởng thành khi di chuyển qua mạng lưới trans-Golgi. Tại môi trường có pH axit, các trimer E-prM chuyển thành dimer E-prM làm bộc lộ các điểm cắt trên peptide pr cho furin protease, nhờ đó hình thái hạt vi rút thay đổi từ bề mặt xù xì có gai sang bề mặt nhẵn trơn. Sau khi được phóng ra ngoài tế bào, ở môi trường ngoại bào có pH trung tính, peptide pr tách rời khỏi hạt vi rút. Khi đó, hạt vi rút mới có khả năng lây nhiễm ⁽⁶⁾.

So sánh cấu trúc hạt vi rút trưởng thành DENV-4 với DENV-1, DENV-2 bằng kính hiển vi điện tử CryoEM cho thấy trên bề mặt hạt vi rút các protein được sắp xếp tương tự nhau, nhưng phân bố điện tích trên bề mặt và số điểm liên kết giữa các protein có sự khác biệt. Đặc điểm này có thể ảnh hưởng tới sự bám dính vào thụ thể tế bào, thay đổi cấu trúc hạt đáp ứng với thay đổi môi trường như nhiệt độ ⁽⁷⁾.

Vi rút Dengue (DENV) bị bất hoạt bởi một số phương pháp sau: Bằng nhiệt độ 56°C trong 30 phút, bằng formaldehyde 0,02%, pH 7,4, nhiệt độ 22°C, trong 120 phút, bởi 4'-aminomethyl-trioxsalen (AMT) (10µg/mL) và tia cực

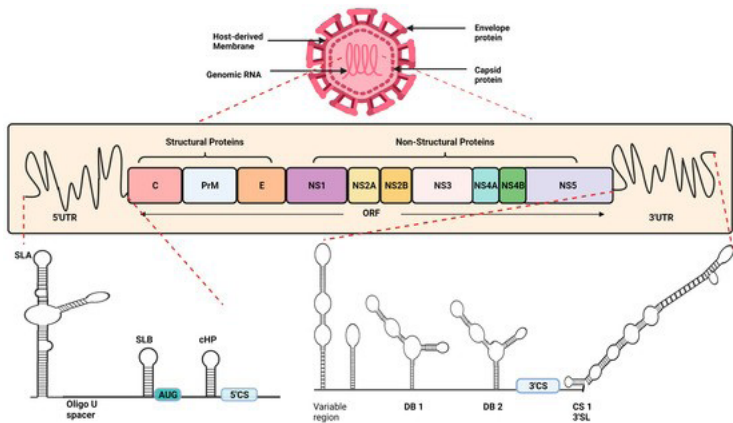
tím UV-A 365nm ($200\mu\text{W}/\text{cm}^2$) trong 40 phút. DENV bất hoạt bởi nhiệt độ 56°C , bằng psoralen vẫn giữ được tính kháng nguyên và tính sinh miễn dịch phù hợp cho các thử nghiệm huyết thanh học ⁽⁸⁾. DENV ổn định và bền vững ở nhiệt độ -70°C hoặc dạng đông khô ⁽⁸⁾.

2. Cấu tạo và chức năng của bộ gen DENV

Bộ gen của vi rút Dengue là phân tử RNA sợi đơn (single strand RNA - ssRNA), dương (+), không đóng vòng, dài 11 kilobase (kb), với một khung đọc mở (*Open Reading Frame* - ORF), hai đầu là các vùng không sao chép (untranslated region - UTR) 5'UTR và 3'UTR. Sau khi vi rút thâm nhập vào tế bào, capsid protein tách ra, bộ gen ssRNA (+) được dịch mã tổng hợp polyprotein có chiều dài 3.400 amino axit, sau đó bị phân cắt bởi protease của vi rút và vật chủ thành 10 protein: 3 protein cấu trúc (C, E, prM) và 7 protein không cấu trúc NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B và NS5. Bốn típ huyết thanh DENV1-4 có chung 60-70% trình tự bộ gen.

2.1. Cấu trúc 5'UTR

5'UTR của bộ gen DENV dài khoảng 100 nucleotide, có cấu trúc nắp ở đầu 5'. 5'UTR có chứa ba vùng cần thiết cho sự tăng sinh của vi rút: Vùng trình tự khởi động (promoter) gọi là stem loop A (SLA) có vai trò bám và hoạt hóa polymerase RNA của vi rút; vùng stem loop B (SLB) nằm kế tiếp SLA và được ngăn cách bởi các Oligo U. SLB chứa mã khởi động của vùng mã hóa (start codon - AUG) có vai trò trong tái cấu trúc RNA thành vòng xoắn cần thiết cho sự khởi đầu phiên mã; và vùng trình tự đóng vòng (Cyclization sequence - 5'CS) là một trình tự bắt cặp và tương tác với 3'CS nằm ở vùng 3'UTR của bộ gen để tạo thành dạng đóng vòng (cyclization). Đóng vòng RNA là bước khởi đầu quan trọng trong chu trình sao chép của DENV. Sau mã khởi động AUG có cấu trúc kẹp tóc bảo tồn (conserved Hairpin - cHP). Cấu trúc này có một đoạn trình tự gối với trình tự mã hóa protein C và rất bảo tồn giữa các *Flavivirus* như vi rút Dengue, Zika, West Nile, Yellow Fever. Cấu trúc cHP giúp hỗ trợ dịch mã, tham gia vào quá trình sao chép RNA bằng cách định hình bộ gen để tạo vòng RNA (cyclization) cùng với các trình tự 5'CS và 3'CS ⁽⁶⁾.



Hình 6.3. Cấu trúc bộ gen vi rút Dengue

Bộ gen vi rút bao gồm vùng không sao mã hóa đầu 5' (5'UTR - 5'Untranslating Region), khung đọc mở (ORF - Open Reading Frame) và vùng không sao mã hóa đầu 3' (3'UTR- 3'Untranslating Region). ORF mã hóa cho một số protein làm khuôn tổng hợp 3 protein cấu trúc (C, PrM, E) và 7 protein không cấu trúc (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B và NS5). Vùng 5'UTR bao gồm cấu trúc A (SLA - Stem-loop A), B (SLB - Stem-loop B) ngăn cản nhau bởi một đoạn trình tự R-A giàu uracil (oligo U), tiếp theo là bộ ba khởi đầu AUG và cấu trúc thân nơ bổ sung (cHP - complementary hairpin) trong vùng mã hóa C. 3'UTR chứa các trình tự biến đổi, tiếp theo là cấu trúc quả tạ 1 và 2 (DB1, DB2 - dumb bell 1, 2). Trình tự bảo tồn CS1 (Conserved Sequence 1) và vòng lặp thân (SL - stem loop) tại 3'UTR đóng vai trò then chốt trong sự thay đổi cấu hình bộ gen, tạo điều kiện cho quá trình sao chép ⁽⁹⁾.

2.2. Cấu trúc 3'UTR

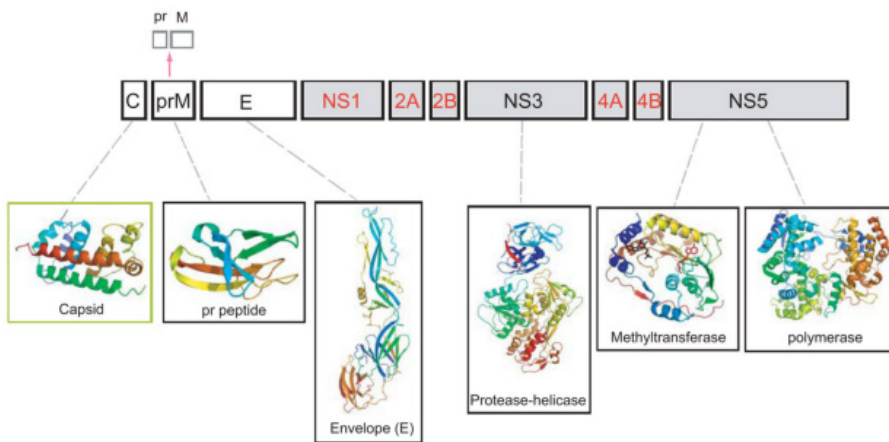
Vùng 3'UTR dài 450 nucleotide không có đuôi poly A, thay bằng một cấu trúc hình trụ -stem loop (3'SL) có trình tự bổ sung với 5'UAR trong 5'UTR. Trình tự 3'SL không những bảo tồn ở 4 típ DENV1-4 mà còn ở các *Flavivirus* khác. Phía trên 3'SL là trình tự bảo tồn (CS1) có chứa trình tự đóng vòng (3'CS) bổ sung với một đoạn trình tự mã hóa capsid protein đầu 5'. Bộ gen RNA được đóng vòng nhờ bắt cặp trình tự bổ sung ở 2 đầu 3' và 5' với nhau: ⁽¹⁾ Giữa 3'SL với 5'UAR trong 5'UTR và ⁽²⁾ giữa 3'CS với một đoạn trình tự mã hóa capsid protein ở đầu 5'. Phản ứng đóng vòng mang đầu tận 3' lại gần polymerase tại promoter ở đầu 5'. Khi 3'SL gắn với 5'UAR, cấu trúc của nucleotide cuối ở đầu 3' bị thay đổi giúp khởi động polymerase. Thực nghiệm gây đột biến tại các trình tự bắt cặp để đóng vòng làm giảm hiệu suất tổng hợp RNA của vi rút tới 200-300 lần. Sát khung đọc mở là trình tự dao động (variable region - VR) có chức năng tương tự đuôi poly A trong dịch mã, hiệu suất dịch mã của mRNA mang trình tự VR tương tự mRNA mang đuôi poly A. Cắt bỏ VR sẽ làm giảm tăng sinh vi rút. Nghiên cứu gây nhiễm với DENV-2 bị cắt bỏ trình tự này 10 nucleotide, dẫn tới biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn ⁽⁶⁾.

Cấu trúc kép (dumbbell - DB) DB1 và DB2 có trình tự trùng với trình tự ở 5'UTR cần cho đóng vòng bộ gen. Cấu trúc lặp DB1 và DB2 có vai trò chuyển đổi khi vật chủ thay đổi từ tế bào muỗi sang người. Những trình tự này chủ yếu làm thay đổi sao chép bộ gen vi rút ở tế bào muỗi và không có ảnh hưởng ở tế bào người. Cặp cấu trúc kép khác ở đầu 3' là SLI-SLII, cùng với DB1-DB2 đều có khả năng kết hợp với trình tự pseudoknot (PK) làm ngăn giáng hóa bộ gen vi rút. Ở muỗi đột biến ở DB2 làm tăng tăng sinh vi rút. Trình tự DB1 bổ sung với trình tự mã hóa protein C đầu 5' làm tăng đóng vòng phân tử RNA. Gắn kết DB1 và DB2 với PK có tác động khác nhau, gắn kết DB2-PK làm giảm tương tác RNA-RNA dài, giảm tăng sinh vi rút, trong khi DB1 lại có tác dụng làm tăng. Cấu trúc kẹp tóc sHP trong 3'UTR, phía trên 3'SL, cần thiết cho quá trình tăng sinh vi rút ở cả hai vật chủ muỗi và người ⁽⁶⁾.

2.3. RNA dưới bộ gen DENV

Trong quá trình vi rút nhân lên enzyme 5'-3' exoribonuclease (XRN1) phân cắt bộ gen RNA vi rút. Hoạt tính của XRN1 sẽ bị ngăn chặn khi gặp các cấu trúc bền vững ở 3'UTR như SL-II, pseudoknot (PK). Việc ngăn chặn này sẽ tạo ra RNA dưới bộ gen *Flavivirus* (subgenomic *Flavivirus* RNA - sfRNA) có trọng lượng khoảng 0,5 kb. XRN1 cũng tác động vào cấu trúc SL-IV và DB1 trong 3'UTR để tạo ra sfRNA2 và sfRNA3 có trọng lượng nhỏ hơn. sfRNAs làm ức chế đáp ứng miễn dịch tự nhiên với nhiễm DENV, thông qua tương tác với một số protein vật chủ (chẳng hạn như TRIM25, G3BP1, G3BP2, CAPRIN1,...) làm ức chế dịch mã các gen IFN, hoặc gián tiếp làm giảm dịch mã các gen kích thích bởi IFN. Tích tụ sfRNA là một đặc điểm phổ biến trong các bệnh nhiễm *Flavivirus*, gợi ý sfRNA có vai trò chức năng trong quá trình nhiễm DENV ⁽⁶⁾.

3. Đặc điểm và chức năng các protein của DENV



Hình 6.4. Sơ đồ bộ gen DENV và các protein

Các protein cấu trúc (structural protein) gồm: Capsid (C), prM, Envelope (E) và protein không cấu trúc (non-structural protein - NS) gồm: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B và NS5. Mô hình cấu trúc không gian của các protein bằng phân tích cộng hưởng từ hạt nhân - Nuclear Magnetic Resonance (mô hình cấu trúc trong khung xanh) và tinh thể tia X - X ray Crystallography (mô hình cấu trúc trong khung đen) ⁽¹⁰⁾.

3.1. Protein không cấu trúc

Bảng 6.1. Tóm tắt chức năng của protein không cấu trúc (non-structure - NS)

Protein	Đặc điểm và chức năng
NS1	Là glycoprotein, có trọng lượng phân tử 48-50 kDa, có thể gắn với lưới nội chất, bám vào màng hoặc ở dạng tiết (sNS1). Tồn tại dưới dạng dimer ở trong màng hoặc hexamer ở ngoài tế bào. NS1 tham gia vào quá trình sao chép RNA vi rút, kích thích đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, gây hiện tượng dò mao mạch.
NS2A	Là protein liên kết màng, có tính kỵ nước, có trọng lượng phân tử 22 kDa. Tồn tại ở hai dạng (NS2A và NS2Aα) do sự phân cắt bên trong bởi protease NS2B-NS3 của vi rút. Tương tác với NS3, NS5 và RNA. Thành phần thiết yếu của phức hợp nhân bản, ức chế sản xuất interferon.
NS2B	Là protein có tính kỵ nước, có trọng lượng phân tử 14 kDa. Là co-factor của NS3.
NS3	Có trọng lượng phân tử 70 kDa, đa chức năng với nhiều vùng có hoạt tính helicase, RTPase/NTPase. Tham gia vào quá trình sao chép RNA với các hoạt tính enzyme helicase, RTPase/NTPase.
NS4A	Là protein liên kết màng, có tính kỵ nước, có trọng lượng phân tử 16 kDa. Cần thiết hình thành các màng dạng túi (vesicle) sao chép RNA.
NS4B	Có trọng lượng phân tử 27 kDa, chứa các vùng kỵ nước, đồng định vị với dsRNA. Phân ly helicase NS3 khỏi RNA sợi đơn. Ức chế tín hiệu interferon α/β.
NS5	Là protein lớn nhất, có trọng lượng phân tử 105 kDa. Là RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Methyltransferase (MTase) & Guanylyltransferase (GTase): giúp RNA ổn định và dịch mã. Tương tác với NS khác và yếu tố nhân bản của tế bào chủ để tạo phức hợp nhân bản RNA vi rút.

3.1.1. Protein NS1

NS1 là protein không cấu trúc được tổng hợp đầu tiên. Cấu trúc của protein NS1 được bảo tồn tương đối cao giữa các *Flavivirus*, đặc biệt trong các vùng cấu trúc quan trọng, nhưng vẫn có một số khác biệt ở các vị trí quyết định kháng nguyên (epitope) bề mặt. Có chứa hai tín hiệu Asn-X-Ser/Thr

(X là bất cứ amino axit nào) là vị trí gắn thêm N-oligosaccharide. Ban đầu NS1 được tổng hợp dưới dạng glycoprotein ưa nước, dạng monomer tại lưới nội bào, sau đó chuyển thành dạng homodimer có tính kỵ nước hơn trong lumen của lưới nội bào. Các dimers này sẽ được xử lý trong hệ thống Golgi để hình thành dạng ổn định có khả năng gắn lên màng tế bào hoặc được tiết ra ngoài ở dạng phức hexamer. NS1 tham gia vào quá trình nhân lên của DENV, mặc dù cơ chế chính xác chưa được làm rõ. Ngoài chức năng ở nội bào, NS1 có khả năng ức chế hoạt hóa bổ thể thông qua việc gắn kết và vô hiệu hóa thành phần C4 và C1s, từ đó giúp vi rút né tránh được đáp ứng miễn dịch dịch thể⁽¹¹⁾.

NS1 lưu hành ở dạng hexamer hòa tan trong máu người bệnh nhiễm DENV, nên được sử dụng như là một dấu ấn sinh học để chẩn đoán và đánh giá mức độ nặng của nhiễm DENV. NS1 giữ vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của thể lâm sàng nặng, đặc biệt hiện tượng thoát huyết tương bằng kích thích đại thực bào thông qua thụ thể TLR4/CD14. Sự hoạt hóa này dẫn đến việc giải phóng các cytokine tiền viêm (TNF- α , IL-6) và làm giảm chức năng của hàng rào nội mô, gây tăng tính thấm thành mạch^(11, 12).

Do có vai trò đa dạng và quan trọng trong cả quá trình sao chép và sinh bệnh học nên NS1 được xem là mục tiêu tiềm năng cho việc phát triển vắc xin và các liệu pháp điều trị mới chống lại bệnh SXHD.

3.1.2. Protein NS2A

NS2A là protein kỵ nước, trọng lượng phân tử khoảng 22 kDa, với khoảng 231 axit amin nằm xuyên màng. NS2A có tám đoạn xuyên màng với đầu N nằm trong lưới nội chất (Endoplasmic reticulum - ER) và đuôi C nằm trong tế bào chất. Các đoạn xuyên màng này giúp NS2A tương tác với ER và các protein khác như NS1, NS2B và tham gia vào quá trình nhân lên của vi rút. Do đó, NS2A đóng vai trò chủ yếu trong phức hợp sao chép của vi rút, quá trình tổng hợp RNA và lắp ráp hạt vi rút và cũng có chức năng đối kháng với phản ứng miễn dịch của vật chủ^(11, 12).

3.1.3. Protein NS2B

NS2B có trọng lượng 14 kDa, với khoảng 130 axit amin và là protein xuyên màng có tính chất kỵ nước ở trong tế bào chất. NS2B có vai trò thiết yếu là một co-factor cho hoạt tính protease của NS3. Phần trung tâm của NS2B (khoảng 49 - 95 axit amin) là vùng có vai trò quan trọng và quyết định sự tương tác trực tiếp với NS3 để tạo thành phức hợp NS2B-NS3. Phức hợp NS2B-NS3 có khả năng phân cắt các polyprotein vi rút tại các vị trí đặc hiệu trong vùng không cấu trúc để giúp cho sự nhân bản và trưởng thành của vi rút. Do đó, việc ức chế hoạt tính protease NS3 trong phức hợp NS2B-NS3 là mục tiêu hứa hẹn cho việc ngăn chặn sự nhân bản và trưởng thành của vi rút^(13, 14).

3.1.4. Protein NS3

NS3 là một protein ưa nước, trọng lượng phân tử 70 kDa, đầu N tạo phức với protein NS2B. NS3 có vai trò quan trọng trong bệnh sinh nhiễm vi rút Dengue với chức năng chính: i) Là protease phân cắt polyprotein vi rút

để nhân bản và tạo thành các protein chức năng; ii) Là RNA helicase, RTPase/NTPase giúp cung cấp năng lượng và tháo xoắn RNA cho quá trình nhân bản vi rút RNA và iii) Gây tự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) cho tế bào nhiễm vi rút.

Hoạt tính protease nằm ở đầu tận N của NS3, hoạt tính RNA helicase, RTPase/NTPase ở đầu tận C. Vùng protease và helicase chồng lên nhau 20 axit amin. Hoạt tính enzyme của NS3 được kích hoạt theo vị trí, protease hoạt động khi NS3 ở trong lưới nội chất (ER) hoặc màng quần (convoluted membrane - CM)/màng paracrystalline (PC), trong khi helicase và RTPase hoạt hóa ở các gói túi màng (vesicle packets - VPs) ^(15, 16). Tại đầu C, NS3 liên kết NS5 để đưa RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) của NS5 đến đầu 3' của RNA sợi đơn, hỗ trợ quá trình sao chép và hình thành mũ 5' của RNA vi rút. NS3 giúp tháo xoắn RNA, trong khi NS5 thực hiện việc sao chép RNA mới từ khuôn RNA. Do đó, NS3 tương tác với NS5 để điều phối quá trình nhân bản của RNA vi rút ⁽¹⁷⁾. NS3 còn có khả năng tương tác với các protein trong ty thể của tế bào chủ để kích hoạt và điều chỉnh quá trình tự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) trong tế bào nhiễm vi rút ^(18, 19).

3.1.5. Protein NS4A

NS4A có trọng lượng 16 kDa, là protein xuyên màng, có đầu tận N nằm trong màng, phần còn lại chứa ba đoạn xuyên màng và một vùng kỵ nước ngắn liên kết với mặt trong màng lipid. Đoạn xuyên màng cuối cùng (đoạn 2K) bị cắt bởi signalase và protein NS3. NS4A tương tác với NS4B và một đoạn kết nối (2K) trong các tế bào nhiễm vi rút giúp hình thành phức hợp nhân bản NS4A-2K-NS4B của vi rút. Phức hợp nhân bản này sẽ tương tác với NS1 để giúp điều phối quá trình nhân bản của vi rút ^(20, 21). NS4A không chỉ liên kết với các protein của vi rút mà còn liên kết với protein PTB (Polypyrimidine Tract Binding protein) của tế bào chủ, tham gia tổng hợp chuỗi RNA (-). NS4A làm thay đổi màng tế bào và tăng cường tự thực bào (autophagy) ⁽²²⁾.

3.1.6. Protein NS4B

NS4B có trọng lượng 27 kDa và là protein màng, chứa ba đoạn xuyên màng. NS4B cùng với NS4A hình thành phức hợp nhân bản NS4A-2K-NS4B của vi rút để tương tác với NS1, cần thiết cho sự nhân bản của vi rút. NS4B tham gia vào quá trình tái cấu trúc màng của tế bào chủ và hình thành các bào quan nhân bản (replication organelles). NS4B cũng tương tác với nhiều protein khác của tế bào chủ để điều chỉnh quá trình nhân bản và trốn tránh hệ thống miễn dịch. NS4B ức chế đáp ứng interferon- α/β bằng cách can thiệp vào quá trình phosphoryl hóa và di chuyển nhân của STAT-1. Để thực hiện chức năng này, NS4B cần được xử lý phù hợp bởi các protease vi rút và tế bào chủ. NS4B và NS5 cũng kích hoạt sản xuất các cytokine gây nên triệu chứng nặng của bệnh. Việc loại bỏ đoạn 2K khỏi NS4B có thể cho phép miền lumen của NS4B tái định hướng ra khỏi lưới nội chất (ER). Các axit amin từ 77 đến 125 là cần thiết cho khả năng đối kháng interferon - α/β ^(23, 24).

3.1.7. Protein NS5

Protein không cấu trúc NS5 là protein lớn nhất và bảo tồn cao nhất của vi rút Dengue, đóng vai trò quan trọng trong quá trình nhân bản và tương tác với hệ miễn dịch của tế bào chủ. NS5 bao gồm hai vùng chức năng chính là đầu tận N và C. Đầu tận N có hoạt tính methyltransferase (MTase) và guanylyltransferase (GTase) và tham gia vào quá trình hình thành mũ 5' RNA. MTase/GTase của NS5 thêm GMP vào đầu 5' của RNA bộ gen vi rút và methyl hóa guanine N-7 và ribose 2'-O. Sau khi khử phosphoryl hóa đầu 5' RNA, enzyme gắn mũ (capping) NS5 liên kết và chuyển GMP từ GTP sang đầu 5' RNA. Cấu trúc mũ này rất quan trọng cho quá trình dịch mã của tế bào chủ. Trong khi đó, đầu tận C có hoạt tính RdRP, chịu trách nhiệm sao chép RNA bộ gen vi rút. RdRP nhận diện promoter trong 5' UTR và bắt đầu tổng hợp chuỗi RNA (-). Trong quá trình lây nhiễm, NS5 chủ yếu định vị trong các thể sao chép do vi rút tạo ra, để thực hiện chức năng sao chép RNA và hình thành mũ 5'. Cũng có một lượng đáng kể NS5 ở trong nhân, nơi NS5 ức chế các phản ứng kháng vi rút. NS5 cũng tồn tại ở dạng phosphoryl hóa và có thể ảnh hưởng đến tương tác với NS3, định vị NS5 ở trong nhân ^(25, 26).

3.1.8. Vai trò protein không cấu trúc trong trốn tránh đáp ứng miễn dịch

Vi rút Dengue sử dụng nhiều cách thức để trốn tránh khỏi đáp ứng miễn dịch của tế bào chủ, đặc biệt thông qua các protein không cấu trúc.

NS1 can thiệp vào hai con đường bổ thể quan trọng của hệ miễn dịch: Con đường cổ điển (Classical Pathway - CP) và con đường thay thế (Alternative Pathway - AP). NS1 tạo thành phức hợp với các protein C1s và C4 để thúc đẩy sự phân cắt C4 thành C4b. NS1 cũng tương tác với C4BP (C4 Binding protein) nhằm thúc đẩy bất hoạt của C4b, ngăn chặn quá trình bổ thể tiếp tục.

Các protein không cấu trúc khác ngăn chặn con đường đáp ứng với interferon α/β (IFN α/β): NS2A, NS4A và NS4B làm giảm đáp ứng IFN α/β của vật chủ. Trong đó, NS4B là chất đối kháng mạnh nhất của đáp ứng IFN α/β . Ba protein không cấu trúc này hoạt động hiệp đồng trên các chặng của con đường dẫn truyền tín hiệu JAK/STAT, một con đường quan trọng trong đáp ứng miễn dịch. Do đó, nếu đột biến NS2A xảy ra sẽ làm tăng phiên mã IFN β . Trong khi đó, NS5 ức chế tín hiệu JAK/STAT bằng cách tăng giáng hóa STAT2 và NS2B/NS3 protease làm giảm sản xuất và hoạt động IFN α/β ⁽²⁷⁾.

3.2. Protein cấu trúc

3.2.1. Protein Capsid

Protein Capsid (C) - protein lõi có tính kiềm, trọng lượng phân tử 12 kDa, ở dạng homodimer (hai chuỗi giống nhau) hòa tan và có ái tính với cả axit nucleic và màng lipid. Monomer (một chuỗi) có khoảng 100 axit amin, trong đó 26 gốc axit amin kiềm tính và chỉ có 3 axit amin có tính axit. Monomer của protein C có 4 cấu trúc xoắn α (α -helices: α 1- α 4). Phân tích bằng cộng hưởng từ hạt nhân (NMR - Nuclear Magnetic Resonance) cho

thấy dimer của protein C có phân bố điện tích không đối xứng. Các gốc axit amin kiềm tính tập trung ở một mặt, trong khi mặt lõm không phân cực ở phía đối diện. Đầu tận cùng N của protein C (N-terminal) không có trình tự kỵ nước, có nhiều axit amin kiềm tính và cấu trúc linh hoạt, đặc biệt trong môi trường lỏng. Trình tự kỵ nước nằm ở vị trí axit amin 45-65 của protein C được bảo tồn cao giữa các *Flavivirus*. Trình tự này giúp neo protein C của hạt vi rút trưởng thành vào màng của lưới nội bào, để mặt hướng ra bào tương làm vị trí nhân lên của vi rút.

Protein C có cả khả năng gắn với màng lipid và RNA nhờ các cấu trúc xoắn α -helices trong homodimer. Các gốc axit amin kiềm tính đầu N-terminal cũng giữ vai trò gắn với phân tử RNA và protein capsid, hỗ trợ tăng sinh hạt vi rút trưởng thành. Protein capsid giúp các phân tử RNA thay đổi cấu trúc không gian gấp/duỗi (chaperoning), bảo vệ RNA và ngăn ngừa, sửa chữa các xử lý gấp/duỗi không chính xác của RNA ⁽²⁸⁾.

3.2.2. Protein Envelope

Protein Envelope (E) - protein vỏ giữ vai trò quan trọng cho vi rút thâm nhập vào tế bào chủ và là mục tiêu tác động của kháng thể trung hòa. Các nghiên cứu cấu trúc sử dụng công nghệ tinh thể tia X cho thấy đầu N-terminal nằm ngoài tế bào chia thành 3 vùng (domain): EDI, EDII và EDIII. Trong khi đó, đầu tận cùng C (C-terminal) có 2 cấu trúc xoắn α -helices (EH1 và EH2) ở phần thân và 2 miền xuyên màng ET1 và ET2 (Transmembrane domains 1 và 2) ở phần vỏ neo ^(29, 30).

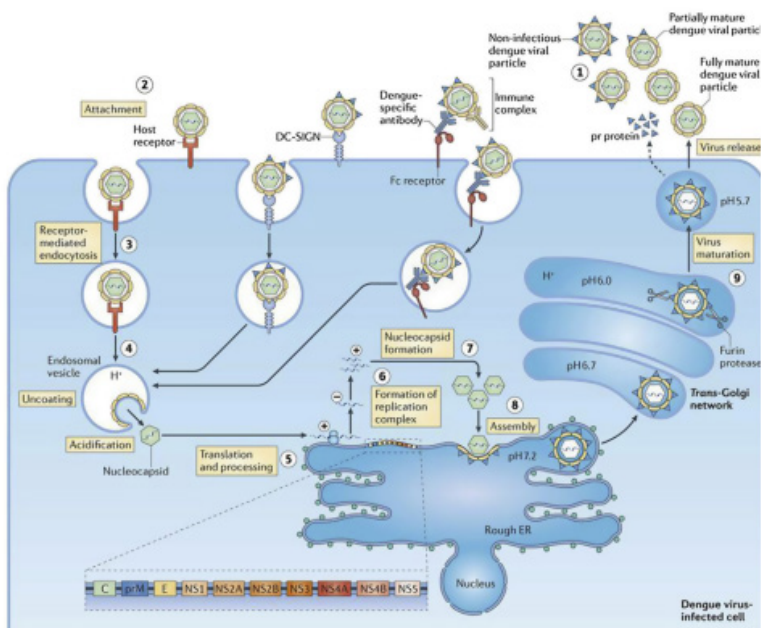
Protein E được tổng hợp tại lưới nội bào cùng với protein prM, tạo thành heterodimer, tham gia vào quá trình lắp ráp hạt vi rút. Protein E thay đổi cấu hình theo mức độ trưởng thành của vi rút và có thể thay đổi các dạng oligomer (Hình 6.2). Sự thay đổi cấu hình của protein E được thúc đẩy ở pH thấp 5,8 - 6,0 trong mạng lưới Golgi, diễn ra trước khi protein prM bị phân cắt. Ở hạt vi rút trưởng thành, protein E tạo thành các homodimer trải trên bề mặt. Khi pH tăng trở lại, hạt vi rút có thể chuyển trở lại dạng gai xù xì, chính là nhờ cấu tạo linh hoạt của 3 vùng EDI, EDII và EDIII. Khi hạt vi rút lây nhiễm vào một tế bào mới, protein E chuyển dạng thành phức hợp ba bộ đôi protein prM + E liên kết với nhau (trimer) tại endosome, gồ lên trên bề mặt hạt vi rút, tạo điều kiện cho quá trình hòa màng, cởi áo để giải phóng RNA vào bào tương chuẩn bị cho quá trình sao mã. Như vậy, protein E có thể chuyển đổi giữa 3 dạng oligomer: heterodimer với prM protein ở hạt vi rút chưa trưởng thành, homodimer ở hạt vi rút trưởng thành và trimer khi hạt vi rút hòa màng với tế bào vật chủ. Tính linh hoạt của protein E giúp cho hạt vi rút DENV có thể thay đổi được cấu dạng theo những thay đổi ở môi trường ⁽³¹⁾.

Vùng EDI - EDIII của protein E có tác động khác nhau tới đáp ứng miễn dịch. Vùng EDIII tạo ra đáp ứng kháng thể trung hòa mạnh, đặc hiệu cho từng tip huyết thanh. Trong khi, vùng EDI/EDII tạo ra các kháng thể đặc hiệu tip huyết thanh nhưng không có khả năng trung hòa vi rút ^(29, 30).

3.2.3. Protein prM và M

Protein prM là một glycoprotein có 166 axit amin, xếp thành 7 dải β không song song với nhau, với 3 kết nối disulfide (S-S) giúp ổn định cấu trúc và có các nhóm carbohydrate giúp gắn kết và tương tác với các thụ thể trên bề mặt tế bào chủ. Trong quá trình trưởng thành của hạt vi rút, prM có thay đổi cấu hình cùng protein E. Ở hạt vi rút chưa trưởng thành, trimer prM và protein E tạo thành gai trên bề mặt. Khi hạt vi rút (virion) chuyển qua lưới Golgi, prM sẽ bị cắt bởi enzyme furin của vật chủ tạo thành hai phần peptide pr (91 axit amin đầu N-terminal) và protein M. Sau khi bị phân cắt, peptide pr vẫn gắn với protein E tạo thành mũ che vòng ghép kỵ nước của trimer protein E, giúp hạt vi rút chưa trưởng thành có tính ưa nước hơn và bảo vệ các peptide dung hợp (fusion) của protein E không hòa màng sớm. Protein M có khoảng 75 axit amin và chứa một vùng ngoại bào (ectodomain). Ở hạt vi rút trưởng thành protein M xếp sát phía dưới protein E, giúp ổn định cấu trúc của hạt vi rút và bảo vệ các peptide dung hợp của protein E, ngăn chặn sự hòa màng sớm trước khi hạt vi rút trưởng thành được giải phóng^(11, 12).

4. Vòng đời và sự sao chép nhân lên của DENV



Hình 6.5. Vòng đời của vi rút Dengue

⁽²⁾ Hạt vi rút bám vào tế bào đích qua protein E, ⁽³⁾ Hạt vi rút nhập bào qua các thụ thể và cấu trúc trên bề mặt tế bào vật chủ, hạt vi rút nằm trong túi bào tương, ⁽⁴⁾ Hạt vi rút cởi áo ngoài, giải phóng nucleocapsid vào bào tương, ⁽⁵⁾ Tổng hợp polyprotein và phân cắt thành các protein cấu trúc và không cấu trúc, ⁽⁶⁾ Nhân bản vi rút trong bào tương được khởi động bằng các RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp) của vi rút, ⁽⁷⁾ Gắn RNA tổng hợp mới vào protein capsid, chuyển vào lưới nội chất, ⁽⁸⁾ Lắp ráp hạt vi rút

trong lưới nội chất, lắp ráp thêm protein E, prM, để di chuyển tới mạng Golgi, ⁽⁹⁾ Hạt vi rút trưởng thành: môi trường pH axit tại lưới Golgi làm thay đổi cấu hình protein E, furin phân cắt prM thành peptid pr và protein M, làm hạt vi rút thay đổi cấu trúc chuyển thành hạt vi rút trưởng thành thoát ra ngoài tế bào, sẵn sàng lây nhiễm vào tế bào khác ⁽³²⁾.

4.1. Xâm nhập vào tế bào chủ

DENV xâm nhập vào tế bào vật chủ thông qua sự gắn kết giữa protein E và các thụ thể bề mặt của nhiều loại tế bào. Các loại tế bào đích bao gồm tế bào biểu bì, nguyên bào sợi, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào tua, lympho B, lympho T, tế bào nội mô, tế bào gan. Quá trình nhận diện và gắn kết này thông qua trung gian nhiều loại thụ thể, trong đó có thụ thể manose trên bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, heparan sulfate trên tế bào biểu mô, lipopolysaccharide-CD14 trên tế bào miễn dịch. Đặc biệt, lectinтип C như DC-SIGN đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ DENV xâm nhập vào tế bào tua gai. Ngoài ra, thụ thể Fc γ (Fc gamma) cũng có vai trò thiết yếu trong hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (Antibody Dependent Enhancement - ADE), khi kháng thể trung hòa không hoàn toàn từ lần nhiễm trước tạo điều kiện cho vi rút xâm nhập vào tế bào trong lần tiếp theo thông qua con đường phụ thuộc Fc γ .

Protein E giữ vai trò chính trong quá trình bám dính và nhập bào của hạt vi rút DENV, trong khi protein M có vai trò hỗ trợ. Ở hạt vi rút chưa trưởng thành, đầu N-terminal của peptide pr ngăn cản hạt vi rút tương tác với bề mặt tế bào. Các tương tác hạt vi rút DENV-tế bào thông qua cơ chế nhập bào phụ thuộc protein clathrin. Tuy nhiên, các con đường không phụ thuộc protein clathrin cũng đã được ghi nhận. Tính hướng bào và khả năng gây nhiễm của vi rút phụ thuộc vào tip huyết thanh cũng như loại tế bào sử dụng để tăng sinh vi rút ⁽⁹⁾.

4.2. Hòa màng và giải phóng bộ gen vi rút

Sau khi bám vào thụ thể tế bào chủ, vi rút được nội bào hoá vào cấu trúc có lớp vỏ protein clathrin, gọi là túi nội bào. Trong môi trường pH axit của túi nội bào, các dimer protein E và trimer prM-E có thay đổi về cấu hình. Protein E trong cấu trúc homodimer phân tách và để lộ ra vùng bản lề của EDII, từ đó bộc lộ các vòng hòa màng (fusion loop domain II) có khả năng tiếp xúc với màng túi nội bào dẫn đến hình thành trimer protein E. Sự trimer hóa này gây ra các thay đổi tiếp theo như xoay EDIII và dịch chuyển các vùng chức năng, tạo điều kiện cho sự hòa màng giữa vi rút và túi nội bào. Các lipid tích điện âm trong màng nội bào giữ vai trò quan trọng trong hòa màng giúp đưa nucleocapsid vào bào tương. Tại đây, bộ gen vi rút được tách protein capsid bằng quá trình ubiquitin và được chuyển đến lưới nội chất. Sợi RNA của vi rút có vai trò như mRNA để tổng hợp protein, và là sợi khuôn mẫu để tổng hợp bộ gen mới ⁽⁹⁾.

4.3. Tăng sinh vi rút

Quá trình nhân bản bộ gen diễn ra đồng thời với tổng hợp polypeptide, vì protein vi rút cũng cần thiết cho việc sao chép RNA. Các phức hợp protein

nằm trong màng lưới nội chất hỗ trợ tổng hợp protein vi rút, trong khi phức hợp sao chép hoạt động chủ yếu trong bào tương và tương tác với lưới nội chất. Sợi RNA (+) ở dạng thẳng được dịch mã tổng hợp protein, còn dạng đóng vòng làm khuôn cho sao chép.

Đầu C-terminal của NS3 với hoạt tính enzyme RTPase/NTPase và helicase, kết hợp với NS5 để duỗi thẳng RNA và loại bỏ phosphat trước khi gắn mũ đầu 5'. Quá trình tổng hợp protein vi rút làm thay đổi cấu trúc màng lưới nội chất, hình thành các màng xoắn và các túi có lỗ thông với bào tương để cung cấp các nguyên liệu cần thiết cho việc sao chép. Các túi này chứa NS5 (có hoạt tính RdRp), NS3 (có hoạt tính helicase, RTPase/NTPase) và các protein không cấu trúc khác, cùng với các yếu tố của tế bào chủ xúc tác cho việc sao chép RNA.

Trình tự SLA ở 5'UTR là promoter cho NS5. Nhờ cấu trúc vòng của RNA, NS5 tiếp xúc đầu 3' để khởi động sao chép. Sự bắt cặp base giữa trình tự bổ sung 5' và 3' UAR giúp bộc lộ cấu trúc 3'SL, sẵn sàng cho sao chép RNA. Chuỗi RNA sợi đơn ssRNA (-) được tổng hợp vẫn gắn với chuỗi khuôn ssRNA (+) tạo thành dsRNA mạch đôi. Sau đó, ssRNA (-) được dùng làm khuôn để tổng hợp ssRNA (+) mới, thay thế cho chuỗi cũ và hình thành dsRNA mạch đôi trung gian. Cứ như thế, ssRNA (+) được khuếch đại với số lượng nhiều gấp 10 lần số chuỗi RNA (-). RNA (+) được gắn mũ và methyl hóa đồng thời trong quá trình sao chép nhưng chỉ diễn ra với ssRNA bộ gen vi rút mà không xảy ra với trung gian RNA mạch đôi. Các bản sao RNA (+) có thể tiếp tục được dịch mã hoặc gắn với protein capsid để tạo hạt vi rút mới.

4.4. Lắp ráp hạt vi rút

Quá trình hình thành nucleocapsid bắt đầu từ sự tương tác tĩnh điện giữa protein capsid tích điện dương với RNA vi rút tích điện âm. Chuỗi ssRNA (+) mới tổng hợp gắn với protein NS2 thông qua liên kết giữa vùng 3'UTR của RNA với các axit amin R94, K95 và K99 của NS2. Sau đó, NS2 thu hút polyprotein C-prM-E cùng với phức hợp NS2B-NS3 protease đến vị trí lắp ráp.

Protein C và prM sẽ gắn vào một cấu trúc hình mỏ neo trong màng lưới nội chất. Sự kết nối này sẽ bị phân cắt bởi NS3B khi có NS2B là cofactor, làm giải phóng prM và cho phép protein capsid trưởng thành gắn với RNA tạo nucleocapsid. Sau đó, nucleocapsid tạo chồi vào lòng lưới nội chất, nơi có mặt protein E và prM trong các ống màng. Hạt vi rút chưa trưởng thành được vận chuyển theo con đường tiết, với phần pr của protein prM che đi vòng dung hợp của protein E để tránh hòa màng giữa hạt vi rút chưa trưởng thành với màng tế bào chủ.

4.5. Trưởng thành và thoát bào

Protein E ở hạt vi rút chưa trưởng thành có các thay đổi cấu hình theo độ pH trong quá trình xuất tiết. Ở giai đoạn này, hạt vi rút tồn tại dưới dạng ba heterodimer của prM-E, trong khi hạt vi rút trưởng thành có cấu trúc màng chứa homodimer của protein E. Khi hạt vi rút di chuyển qua Golgi

đến mạng lưới trans-Golgi (TGN), prM bị phân cắt bởi furin, làm cho hạt vi rút chuyển từ dạng bề mặt xù xì có gai sang dạng trưởng thành với bề mặt nhẵn. Peptid pr vẫn bám vào hạt vi rút cho tới khi thoát ra khỏi tế bào chủ. Peptide pr có vai trò ngăn protein E tương tác với màng exosome và hỗ trợ các chức năng khác như gắn kết với men ATPase không bào (vacuolar) để điều hòa quá trình nhân lên, ổn định cấu trúc hạt vi rút trong quá trình di chuyển và duy trì môi trường pH phù hợp cho xuất tiết. Tương tác prM với V-ATPase có vai trò chính yếu cho quá trình giải phóng hạt vi rút. Các protein chaperone trong lưới nội chất tham gia vào lắp ráp hạt vi rút thông qua tương tác với protein E. Quá trình glycosyl hóa protein E tại các vị trí axit amin 67, 153 và 154 cần thiết cho giải phóng hạt vi rút. Sau khi rời TGN, hạt vi rút được vận chuyển qua bào tương rồi đến màng ngoài tế bào và cuối cùng được giải phóng ra ngoại bào. Hạt vi rút trưởng thành bao gồm sợi RNA đơn (+) gắn với nhiều phân tử protein C và được bao bọc bởi lớp lipid và 180 phân tử protein M và E mỗi loại. Ngoài ra, một số hạt vi rút chưa trưởng thành có thể được giải phóng dưới dạng hạt vi rút rỗng, chỉ có lớp vỏ prM và E mà không có RNA và protein capsid do bị ảnh hưởng bởi quá trình giải phóng chưa hoàn chỉnh.

Kết luận

Các phân tích về cấu trúc vi rút, cấu tạo hệ gen và chức năng các protein của vi rút, cũng như chu trình nhân lên của vi rút trong tế bào chủ cho thấy vi rút Dengue là một vi rút tinh xảo, có nhiều cách thức thoát khỏi những phản ứng bất lợi do đáp ứng miễn dịch của vật chủ, gây ra cơ chế bệnh sinh phức tạp trong nhiễm DENV. Cấu trúc không gian của các protein cấu trúc bề mặt có khả năng thay đổi linh hoạt theo điều kiện môi trường, các vị trí quyết định kháng nguyên (epitope) trọng yếu được che giấu nhờ cấu hình không gian khó bị tác động của các kháng thể trung hòa, các protein không cấu trúc như NS1, NS2A và NS4B có khả năng tác động trực tiếp đến các đường dẫn truyền tín hiệu tạo hiệu ứng đáp ứng miễn dịch. Những hiểu biết này đã góp phần thúc đẩy các nghiên cứu phát triển thuốc điều trị đặc hiệu nhiễm DENV, vắc xin phòng bệnh an toàn hiệu quả.

Tài liệu tham khảo

1. Lodeiro MF, Filomatori CV, Gamarnik AV. Structural and functional studies of the promoter element for dengue virus RNA replication. *J Virol*. 2009;83(2):993-1008.
2. Teramoto T, Kohno Y, Mattoo P, Markoff L, Falgout B, Padmanabhan R. Genome 3'-end repair in dengue virus type 2. *RNA*. 2008;14(12):2645-56.
3. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev SV, Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002;108(5):717-25.
4. Zhang W, Chipman PR, Corver J, Johnson PR, Zhang Y, Mukhopadhyay S, et al. Visualization of membrane protein domains by cryo-electron microscopy of dengue virus. *Nat Struct Biol*. 2003;10(11):907-12.
5. Zhang X, Ge P, Yu X, Brannan JM, Bi G, Zhang Q, et al. Cryo-EM structure of the mature dengue virus at 3.5-Å resolution. *Nat Struct Mol Biol*. 2013;20(1):105-10.
6. Akhtar IN. Viral genetics and structure. In: Qureshi AI, Saeed O, editors. *Dengue virus disease : from origin to outbreak*. London, United Kingdom :: Academic Press; 2020. p. 85-113.

7. Kostyuchenko VA, Chew PL, Ng TS, Lok SM. Near-atomic resolution cryo-electron microscopic structure of dengue serotype 4 virus. *J Virol.* 2014;88(1):477-82.
8. Elveborg S, Monteil VM, Mirazimi A. Methods of Inactivation of Highly Pathogenic Viruses for Molecular, Serology or Vaccine Development Purposes. *Pathogens.* 2022;11(2).
9. Nanaware N, Banerjee A, Mullick Bagchi S, Bagchi P, Mukherjee A. Dengue Virus Infection: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses. *Viruses.* 2021;13(10).
10. Perera R, Kuhn RJ. Structural proteomics of dengue virus. *Curr Opin Microbiol.* 2008;11(4):369-77.
11. Qureshi AI, Saeed O. Dengue virus disease : from origin to outbreak. London, United Kingdom :: Academic Press; 2020.
12. Hershan AA. Dengue Virus: Molecular Biology and Recent Developments in Control Strategies, Prevention, Management, and Therapeutics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2023;14(2):107-24.
13. Katzenmeier G. Inhibition of the NS2B-NS3 Protease-Towards a Causative Therapy for Dengue Virus Diseases. *Dengue Bulletin* 2004. p. 58.
14. Zuo Z, Liew OW, Chen G, Chong PC, Lee SH, Chen K, et al. Mechanism of NS2B-mediated activation of NS3pro in dengue virus: molecular dynamics simulations and bioassays. *J Virol.* 2009;83(2):1060-70.
15. Adler NS, Cababie LA, Sarto C, Cavasotto CN, Gebhard LG, Estrin DA, et al. Insights into the product release mechanism of dengue virus NS3 helicase. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(12):6968-79.
16. Luo D, Xu T, Hunke C, Gruber G, Vasudevan SG, Lescar J. Crystal structure of the NS3 protease-helicase from dengue virus. *J Virol.* 2008;82(1):173-83.
17. Brooks AJ, Johansson M, Criswell E, Jans DA, Vasudevan SG. The interdomain region of dengue NS5 protein interacts with NS3 and host proteins. 2002.
18. Gandikota C, Mohammed F, Gandhi L, Maisnam D, Mattam U, Rathore D, et al. Mitochondrial Import of Dengue Virus NS3 Protease and Cleavage of GrpEL1, a Cochaperone of Mitochondrial Hsp70. *J Virol.* 2020;94(17).
19. Pan Y, Cheng A, Wang M, Yin Z, Jia R. The Dual Regulation of Apoptosis by Flavivirus. *Front Microbiol.* 2021;12:654494.
20. Plaszczyca A, Scaturro P, Neufeldt CJ, Cortese M, Cerikan B, Ferla S, et al. A novel interaction between dengue virus nonstructural protein 1 and the NS4A-2K-4B precursor is required for viral RNA replication but not for formation of the membranous replication organelle. *PLoS Pathog.* 2019;15(5):e1007736.
21. Zou J, Xie X, Wang QY, Dong H, Lee MY, Kang C, et al. Characterization of dengue virus NS4A and NS4B protein interaction. *J Virol.* 2015;89(7):3455-70.
22. Lee CM, Xie X, Zou J, Li SH, Lee MY, Dong H, et al. Determinants of Dengue Virus NS4A Protein Oligomerization. *J Virol.* 2015;89(12):6171-83.
23. Ali S, Ali U, Safi K, Naz F, Jan MI, Iqbal Z, et al. In silico homology modeling of dengue virus non-structural 4B (NS4B) protein and its molecular docking studies using triterpenoids. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):688.
24. Li Q, Kang C. Dengue virus NS4B protein as a target for developing antivirals. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:959727.
25. Bhatnagar P, Sreekanth GP, Murali-Krishna K, Chandeale A, Sitaraman R. Dengue Virus Non-Structural Protein 5 as a Versatile, Multi-Functional Effector in Host-Pathogen Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:574067.
26. Zhao Y, Soh TS, Zheng J, Chan KW, Phoo WW, Lee CC, et al. A crystal structure of the Dengue virus NS5 protein reveals a novel inter-domain interface essential for protein flexibility and virus replication. *PLoS Pathog.* 2015;11(3):e1004682.
27. Lee MF, Voon GZ, Lim HX, Chua ML, Poh CL. Innate and adaptive immune evasion by dengue virus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1004608.
28. Faustino AF, Martins AS, Karguth N, Artileiro V, Enguita FJ, Ricardo JC, et al. Structural and Functional Properties of the Capsid Protein of Dengue and Related Flavivirus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16).

29. Fahimi H, Mohammadipour M, Haddad Kashani H, Parvini F, Sadeghizadeh M. Dengue viruses and promising envelope protein domain III-based vaccines. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(7):2977-96.
30. Lay S, Bohaud C, Sorn S, Ken S, Rey FA, Arien KK, et al. Toward a deeper understanding of dengue: novel method for quantification and isolation of envelope protein epitope-specific antibodies. *mSphere*. 2025;10(5):e0096124.
31. Mondotte JA, Lozach PY, Amara A, Gamarnik AV. Essential role of dengue virus envelope protein N glycosylation at asparagine-67 during viral propagation. *J Virol*. 2007;81(13):7136-48.
32. Screaton G, Mongkolsapaya J, Yacoub S, Roberts C. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(12):745-59.

CHƯƠNG 7. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH ĐỐI VỚI NHIỄM VI RÚT DENGUE

PGS. TS. BS Hoàng Thị Lâm, PGS. TS. Nguyễn Thị Lan Anh

Vi rút Dengue có khả năng nhiễm vào nhiều loại tế bào miễn dịch gồm: bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào tua, tương bào, tế bào lympho T và tế bào B. Đáp ứng miễn dịch với nhiễm DENV có vai trò hai mặt: bảo vệ và tạo sinh bệnh. Các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được có vai trò then chốt trong thải loại vi rút Dengue, do đó 95% người nhiễm DENV không có triệu chứng hoặc biểu hiện nhẹ sốt Dengue (Dengue Fever-DF). Với vai trò sinh bệnh, đáp ứng miễn dịch là cơ chế sinh bệnh chính cho 5% số ca nhiễm với thể lâm sàng nặng như sốt xuất huyết dengue (Dengue Hemorrhagic Fever - DHF) và sốc Dengue (Dengue Shock Syndrome - DSS).

1. Đáp ứng miễn dịch với nhiễm vi rút Dengue

1.1. Đặc điểm vi rút Dengue

Vi rút Dengue (DENV) thuộc giống *Flavivirus* trong họ *Flaviviridae*, có vật liệu di truyền là RNA sợi đơn, dương (+), không đóng vòng. Bộ gen của vi rút có độ dài khoảng 10,7 Kb, mã hóa cho ba protein cấu trúc (Capsid - C, Pre-membrane/Membrane - prM/M, Envelope - E) và bảy protein không cấu trúc (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) ⁽¹⁾. DENV có bốn típ huyết thanh (serotype) khác nhau: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 với tương đồng 65-70% về trình tự gen giữa các huyết thanh ⁽²⁾. Các típ huyết thanh DENV có tác động khác nhau tới cơ chế sinh bệnh nhiễm DENV, tới đáp ứng miễn dịch. DENV-2 được xác định là yếu tố liên quan với trường hợp nhiễm DENV tiến triển nặng ⁽³⁾.

Vi rút Dengue có ba loại kháng nguyên chính:

1.1.1. Kháng nguyên vỏ (Envelope - E)

Là protein bề mặt giúp vi rút xâm nhập vào tế bào chủ và là đích tác động chính của kháng thể trung hòa. Các quyết định kháng nguyên chính nằm trên vùng EDIII, vòng dung hợp ở EDII, đặc biệt quyết định kháng nguyên ở vị trí tiếp diện với đa phân tử protein E tạo nên cấu trúc bậc 4 ở hạt vi rút (virion) nguyên vẹn. Các kháng thể trung hòa đặc hiệu với típ huyết thanh DENV nhận diện vị trí quyết định kháng nguyên (epitope) ở EDIII, nhưng các kháng thể này chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ kháng thể kháng DENV lưu hành trong máu ⁽⁴⁾.

1.1.2. Kháng nguyên màng (Membrane - M và Pre-membrane - prM)

Phần lớn kháng thể kháng DENV có hoạt tính trung hòa thấp, phản ứng chéo cao, bám vào prM và vòng dung hợp trong EDII của protein E.

1.1.3. Kháng nguyên không cấu trúc (Non-structural protein - NS)

Trong các kháng nguyên không cấu trúc, NS1 là mục tiêu nổi trội nhất cho đáp ứng tế bào T CD4+ (IFN- γ +). Các đáp ứng miễn dịch có NS1 tham

gia gây ra nhiều thay đổi của tế bào nội mạc làm thay đổi tính thấm mao mạch. NS1 ở dạng tiết lưu hành trong máu, là dấu ấn sinh học quan trọng trong chẩn đoán sớm nhiễm Dengue. Ngoài kháng nguyên NS1, protein NS3, NS5 cũng là mục tiêu cho đáp ứng miễn dịch của tế bào T CD4+ và T CD8+ (IFN- γ).

1.2. Lây nhiễm vi rút Dengue

Vi rút Dengue lây truyền qua muỗi cái *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*. Khi muỗi hút máu từ vật chủ đang nhiễm DENV, vi rút xâm nhập vào tế bào biểu mô ruột giữa của muỗi, nhân lên và lan đến tuyến nước bọt, từ đó truyền sang cá thể vật chủ khác.

Vi rút Dengue thâm nhập qua da của vật chủ khi bị muỗi nhiễm vi rút đốt. Thực nghiệm trên khỉ Rhesus cho thấy trong vòng 24 giờ đầu, vi rút chỉ có thể phân lập được từ vị trí da bị muỗi đốt, có thể phát hiện được tại một số hạch lympho tại chỗ. Vi rút máu phát hiện được từ ngày thứ hai đến thứ sáu sau gây nhiễm qua da, kéo dài 3 đến 6 ngày ⁽⁵⁾. Ở người, vi rút máu xuất hiện muộn hơn 1 ngày, thời gian kéo dài tương tự. Thực nghiệm ở người tình nguyện với vi rút DENV biến tính, thời gian ủ bệnh tới khi phát hiện RNA vi rút trong máu kéo dài từ 3 đến 9 ngày, vi rút máu kéo dài từ 3 đến 11 ngày, đỉnh RNA máu dao động từ $4,6 \times 10^3$ đến 7×10^8 genome/mL. Ở người nhiễm tự nhiên, vi rút máu phát hiện được trước khởi phát triệu chứng 6-18 giờ, giảm và không phát hiện được xung quanh thời điểm hết sốt ^(6, 7).

Phân tán vi rút Dengue trong cơ thể người đã được xác định bằng phân tích mẫu máu, mẫu sinh thiết, mẫu giải phẫu bệnh ở người nhiễm tự nhiên, cho thấy tế bào đơn nhân máu ngoại vi là tế bào đích ban đầu bị lây nhiễm, bên cạnh đó tế bào lympho B CD20+ cũng là tế bào chính bị lây nhiễm hoặc bị hạt vi rút bám vào ^(8, 9). Trên mẫu giải phẫu bệnh, vi rút phân lập được từ mẫu gan. Sử dụng kỹ thuật nhuộm miễn dịch cho thấy dạng tế bào bị lây nhiễm rõ là tế bào Kupffer ở gan ⁽¹⁰⁾ và đại thực bào ở da ⁽¹¹⁾.

Vi rút Dengue có khả năng gắn với nhiều loại phân tử bề mặt tế bào để bám và thâm nhiễm vào tế bào đích, tùy thuộc từng loại tế bào. Các phân tử bề mặt tế bào cần cho vi rút bám và dung hợp màng bao gồm glycosaminoglycans, C-type lectins, thụ thể manose, thụ thể phospholipid CD300a... Các phân tử này hoạt động độc lập hoặc phối hợp với nhau thực hiện chức năng như thụ thể thâm nhập giúp vi rút dung hợp màng, hoặc có vai trò như là yếu tố bám dính để thúc đẩy hấp phụ và nội bào hóa vi rút. Khi vào trong tế bào, vi rút nhân lên ở lưới nội chất, sau đó được giải phóng qua con đường xuất bào để tiếp tục lây nhiễm sang các tế bào khác. DENV có thể thâm nhập vào tế bào mang thụ thể Fc γ bằng cơ chế nhiễm tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE). Nhờ kháng thể kháng prM, các hạt vi rút chưa trưởng thành có protein prM cũng thâm nhập được vào các tế bào mang thụ thể Fc γ trở thành hạt vi rút có khả năng lây nhiễm ⁽¹²⁾.

1.3. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với nhiễm vi rút Dengue

1.3.1. Cơ chế nhận diện vi rút Dengue

Vi rút Dengue thâm nhập vào dưới da và lây nhiễm vào đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào Langerhans - tế bào có tua (Dendritic Cells - DCs) thường trú tại các mô tổ chức. Các tế bào này đều có thụ thể nhận dạng (Pattern Recognition Receptors - PRRs) phát hiện ra các dạng phân tử gắn kết với căn nguyên gây bệnh (Pathogen-Associated Molecular Pattern - PAMP) như chuỗi ssRNA, dsRNA, cấu trúc diphosphate được sinh ra trong quá trình vi rút nhân lên, từ đó kích hoạt các chuỗi đáp ứng miễn dịch. Việc nhận diện bởi các thụ thể PRR sẽ kết nối các tín hiệu đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và khởi động các đáp ứng miễn dịch thu được ⁽¹²⁾.

Các thụ thể PRRs có vai trò nhận diện DENV và điều hòa đáp ứng miễn dịch bẩm sinh bao gồm:

- Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) và Melanoma differentiation-associated antigen 5 (MDA5): Nhận diện ssRNA sợi đơn và dsRNA sợi kép của DENV được tổng hợp trong bào tương, hoạt hóa nhiều yếu tố sao chép, bao gồm cả yếu tố điều hòa NF- κ B và IRF3/7, làm tăng cường sản xuất interferon (IFN) loại I.
- Toll-like receptor 3 (TLR3): Nhận diện sợi kép dsRNA của DENV trong nội bào, kích hoạt tín hiệu IFN loại I.
- Toll-like receptor 7/8 (TLR7/8): Nhận diện sợi đơn ssRNA trong nội bào, đóng vai trò quan trọng trong sản xuất IFN loại I.
- NOD-like receptors (NLRs): Nhận diện các thành phần vi rút, cảm nhận stress nội bào, thúc đẩy sự hình thành phức hợp cảm ứng viêm (inflammasome), dẫn đến sản xuất IL-1 β và IL-18 gây viêm.

1.3.2. Vai trò của interferon trong kiểm soát vi rút Dengue

Hệ thống interferon (IFN) bao gồm interferon loại I (IFN- α , IFN- β), interferon loại II (IFN- γ) và interferon loại III (IFN- λ 1-4) là những đáp ứng đầu tiên của hệ miễn dịch bẩm sinh với nhiễm vi rút. IFN loại I giữ vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch chống lại nhiễm DENV.

Quá trình nhân lên của DENV diễn ra trong bào tương tế bào chủ tạo ra các phân tử ssRNA và dsRNA được phát hiện bởi RIG-I và MDA5. Sau khi gắn phân tử RNA, RIG-I/MDA-5 thu tuyển protein tín hiệu kháng vi rút ty thể (Mitochondrial Antiviral-Signaling - MAVS) để kích hoạt các kinase IKK epsilon và TBK1, làm hoạt hóa IRF3 và NF- κ B để sản xuất interferon loại I. Khi được tạo ra IFN loại I sẽ gắn thụ thể làm kích hoạt con đường dẫn truyền tín hiệu JAK-STAT làm tăng biểu hiện của hàng trăm gen chịu kích hoạt của interferon (Interferon-Stimulated Genes - ISGs). Các ISGs ảnh hưởng tới hàng loạt quá trình sinh học của tế bào, bao gồm xử lý RNA, bền vững protein, khả năng sống của tế bào, từ đó tác động trực tiếp đến các bước đặc thù trong vòng đời và chu trình tăng sinh của vi rút. ISGs trong các tế bào trình diện kháng nguyên như đại thực bào, tế bào tua rất quan trọng với hoạt hóa tế bào lympho T và B, ảnh hưởng tới mức độ và

chất lượng các đáp ứng miễn dịch thu được và quá trình loại thải vi rút. Trên bệnh nhân nhiễm DENV, ngay đầu giai đoạn có sốt, nồng độ IFN loại I huyết thanh tăng lên.

IFN loại I được sản xuất chủ yếu bởi tế bào tua gai. Các tế bào như đại thực bào, tế bào tua gai còn sản xuất IFN III, nhưng chủ yếu là tế bào nội mạc. Cùng với IFN loại III, IFN loại I thúc đẩy các dẫn truyền tín hiệu để bài tiết ra nhiều cytokine tiền viêm tạo ra môi trường không thuận lợi cho quá trình tăng sinh của vi rút Dengue.

DENV có cơ chế tiến hóa để triệt tiêu các con đường dẫn truyền tín hiệu do IFN I kích hoạt. Nhiều protein DENV và cả sfRNA làm ức chế cả tổng hợp IFN loại I cũng như các trục dẫn truyền tín hiệu. NS2A, NS4A, NS4B, NS2B3 và sfRNA nhắm đích vào các bước khác nhau trong con đường dẫn truyền RIG-I/MDA5 làm ức chế tổng hợp IFN loại I. Các protein NS của vi rút như NS2A, NS4A, NS4B chặn hoạt hóa STAT1 và biểu hiện của ISG, làm chặn dẫn truyền tín hiệu JAK/STAT được kích hoạt bởi IFN1. sfRNA DENV bán và ức chế protein gắn RNA cần thiết cho IGS mRNA chuyển định vị. Protein NS5 DENV chặn dẫn truyền tín hiệu của IFN loại I bằng cơ chế tăng giáng hóa STAT2 ⁽¹²⁾.

1.3.3. Vai trò tế bào miễn dịch bẩm sinh

– Tế bào tua

Tế bào tua ở vị trí da bị muỗi đốt là tế bào bị nhiễm DENV đầu tiên. Tế bào tua nhận diện DENV bằng thụ thể dạng PPR, làm kích hoạt sản xuất các TNF và IFN α . Các tế bào tua được biệt hóa từ tế bào đơn nhân cũng được thu hút tới vị trí da nhiễm DENV và trở thành mục tiêu cho vi rút lây nhiễm. Các tế bào tua nhiễm vi rút di chuyển đến các hạch bạch huyết khởi động các đáp ứng miễn dịch thu được ⁽¹³⁾.

– Đại thực bào

Các đại thực bào ở vị trí da bị muỗi đốt cũng là đích lây nhiễm của DENV, có đáp ứng rất nhanh bằng phản ứng vỡ granule giải phóng các cytokine như IFN α và TNF, chemokines như CCL5, CXCL10 và CXCL12, các protease. Các chemokines thu hút các tế bào gây độc như tế bào T CD8+, TH1, tế bào NK, tế bào T NK đến vị trí da nhiễm DENV. TNF làm tăng biểu hiện E selectin - phân tử bám dính trên tế bào nội mạc giúp thu hút các tế bào đơn nhân đến vị trí da bị muỗi đốt để biệt hóa thành tế bào tua ^(14, 15).

– Tế bào gây độc

Tế bào NK, tế bào T NK, tế bào T CD8+ thúc đẩy loại thải vi rút tại vị trí da bị nhiễm và hạn chế lây nhiễm đến các hạch lympho. Các tế bào T CD8+ đặc hiệu vi rút DENV có thể phát hiện được tại vị trí da bị muỗi đốt ở người nhiễm trong giai đoạn cấp. Các tế bào T CD4+, CD8+ gây độc tế bào tạo ra các phân tử gây độc như granzym B, pefrofin để tiêu diệt các tế bào nhiễm vi rút ⁽¹⁶⁾.

1.3.4. Vai trò hệ thống bổ thể

Hệ thống bổ thể là thành phần hiệu quả trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh có vai trò đối kháng với lây nhiễm DENV. Con đường bổ thể cổ điển được kích hoạt do C1q có thể bám trực tiếp vào protein E của DENV và hạt vi rút, làm giảm khả năng lây nhiễm của vi rút ⁽¹⁷⁾. Con đường bổ thể (Mannose-binding Lectin - MBL) được hoạt hóa do hạt vi rút DENV có khả năng bám vào thụ thể DC-SIGN. Chuỗi phản ứng được kích hoạt tạo ra C5b-9 là một thành phần trong phức hợp tấn công màng (Membrane Attack Complex - MAC). MAC giúp thu hút các thực bào bao vây các tế bào nhiễm vi rút.

Tuy nhiên, hoạt hóa bổ thể cũng giữ vai trò trong cơ chế sinh bệnh của thể lâm sàng nhiễm DENV nặng. Có mối gắn kết giữa hoạt hóa bổ thể và protein NS1, cả hai dạng NS1 hòa tan và liên kết màng đều có thể hoạt hóa bổ thể. Nồng độ NS1 và phức hợp bổ thể C5b-9 dạng hòa tan trong huyết thanh tương quan với mức độ nặng của bệnh ⁽¹⁸⁾.

Tóm tắt lại, hệ thống miễn dịch bẩm sinh có đáp ứng sớm ngay trong giai đoạn đầu nhiễm DENV để ngăn chặn vi rút lây nhiễm và tăng sinh trong cơ thể vật chủ. Đáp ứng của các tế bào miễn dịch bị nhiễm DENV, đặc biệt khi có mặt của các kháng thể trung hòa yếu, có thể bị mất điều hòa, dẫn tới sản xuất nhiều chemokine, cytokines tiền viêm: $TNF\alpha$, IL-1 β , IL8, IL-18, IP-10, cytokines ức chế miễn dịch như IL-10, cản trở con đường dẫn truyền tín hiệu interferon,... làm giảm khả năng loại thải vi rút, và gây ra cơ chế sinh bệnh tăng tính thấm mạch, phản ứng viêm do tăng tiết cytokine dẫn đến biểu hiện lâm sàng nặng.

1.4. Đáp ứng miễn dịch thu được với nhiễm vi rút Dengue

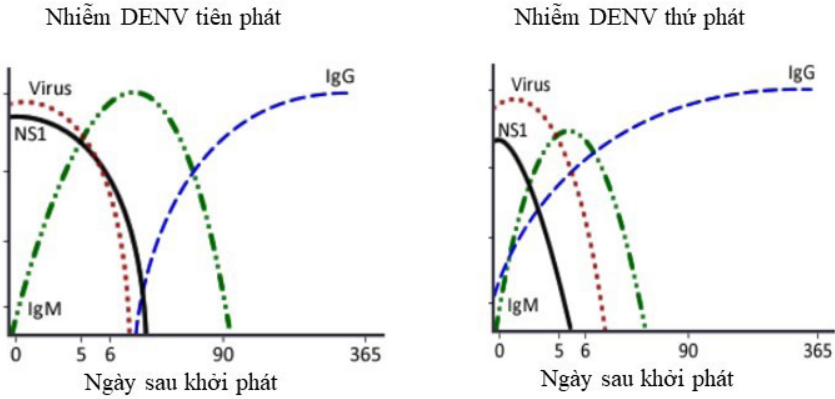
Miễn dịch thu được đóng vai trò quan trọng trong việc nhận diện đặc hiệu và tiêu diệt vi rút, đồng thời hình thành trí nhớ miễn dịch giúp bảo vệ vật chủ không bị tái nhiễm. Đáp ứng miễn dịch dịch thể (Humoral immunity) và miễn dịch qua trung gian tế bào (Cell-mediated immunity) phối hợp chặt chẽ giúp kiểm soát nhiễm DENV và có ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh, đặc biệt với thể lâm sàng nặng DHF và DSS. Đáp ứng miễn dịch thu được tạo ra nhiều lớp kháng thể và tiểu tập hợp tế bào B, tế bào T để hỗ trợ kết thúc nhiễm DENV tiên phát, ngăn ngừa nhiễm có triệu chứng khi nhiễm thứ phát với cùng típ huyết thanh DENV. Trong nhiễm thứ phát với típ huyết thanh khác, trí nhớ miễn dịch có thể làm thay đổi diễn biến như vi rút máu ở mức cao hơn, tăng nguy cơ tiến triển DHF, DSS.

1.4.1. Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Các tế bào có tua nhiễm DENV di chuyển trong hệ thống bạch mạch đến các hạch lympho draining để trình diện kháng nguyên với tế bào T và B. Tế bào T CD4+ được biệt hóa thành T_{fh} tại vùng lympho T, di chuyển tới gần các nang lympho B để tham gia hoạt hóa trung tâm mầm tế bào B, phát triển tế bào B nhớ đặc hiệu với DENV và tế bào plasma.

Sau nhiễm DENV vài ngày, nguyên bào plasma (plasmablast) và hiệu giá kháng thể đặc hiệu DENV tăng lên trong máu. Trong nhiễm DENV tiên

phát, thời điểm phát hiện được kháng thể IgM/IgG trong huyết thanh trùng thời điểm vi rút máu đạt đỉnh. Đáp ứng kháng thể trung hòa được tạo ra góp phần loại thải vi rút DENV. Vào ngày 4-7 sau khởi phát triệu chứng, đáp ứng IgG có thể đảm đương 50% khả năng trung hòa vi rút ⁽¹⁹⁾.



Hình 7.1. Thay đổi huyết thanh học và tải lượng vi rút máu trong nhiễm DENV tiên phát và thứ phát

Nhiễm DENV tiên phát, IgM đặc hiệu xuất hiện trước từ ngày 4-5 sau khi có triệu chứng, đạt đỉnh vào tuần thứ 1-2 và giảm dần sau 2-3 tháng. Kháng thể IgG đặc hiệu xuất hiện muộn hơn từ tuần thứ 2. Nhiễm DENV thứ phát, nồng độ kháng thể đặc hiệu với DENV tăng sớm hơn, đạt hiệu giá đỉnh cao hơn, tỷ số IgM/IgG thấp hơn. Tỷ số IgM/IgG < 1,8 được sử dụng để phân biệt nhiễm DENV thứ phát với tiên phát.

Các protein E, prM và NS1 là những protein chính của DENV bị kháng thể hướng tới. Trên *in vitro*, kháng thể đặc hiệu protein E có thể gián tiếp trung hòa nhiễm vi rút, bằng ly giải qua trung gian bổ thể, hoặc gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể với các hạt vi rút và tế bào nhiễm vi rút, ngăn vi rút bám vào các thụ thể bề mặt tế bào. Kháng thể đặc hiệu protein prM chỉ có thể bám vào các hạt vi rút chưa trưởng thành vẫn mang prM chưa bị phân cắt. Kháng thể kháng NS-1 không có khả năng trung hòa vi rút nhưng có thể tác động trực tiếp tới quá trình ly giải qua trung gian bổ thể hoặc gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể với tế bào bị nhiễm vi rút.

Nhiễm Dengue tiên phát tạo ra kháng thể trung hòa có khả năng bảo vệ lâu dài với tít huyết thanh đã nhiễm, chỉ bảo vệ ngắn hạn với 3 tít huyết thanh khác. Các kháng thể trung hòa sẽ dần bị thay thế bằng các kháng thể phản ứng chéo, không có tính trung hòa ⁽²⁰⁻²²⁾. Các kháng thể phản ứng chéo có thể dẫn tới bệnh cảnh nặng trong những lần nhiễm thứ phát do cơ chế gia tăng phụ thuộc kháng thể. Đây là một thách thức cho việc phát triển vắc xin, cần phải có được vắc xin bảo vệ hiệu quả với cả 4 tít huyết thanh.

1.4.2. Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào

Tế bào T CD4+ và CD8+ tại các hạch lympho dẫn lưu (draining lympho

nodes) có tế bào tua bị nhiễm DENV di chuyển tới sẽ khởi động các đáp ứng miễn dịch thu được. Tế bào tua nhiễm DENV sẽ tăng cường biểu hiện CD80 và CD86 để trình diện kháng nguyên với tế bào T CD4+ và CD8+. Tế bào đích nhiễm DENV sẽ bị tế bào T CD4+ và CD8+ tiêu diệt theo cơ chế phụ thuộc phân tử hòa hợp mô lớp I và lớp II (MHC-I và MHC-II). Các tế bào T CD4+ biệt hóa thành tế bào T helper 1 (Th1) và T follicular helper (Tfh), sản xuất các cytokine như $IFN\gamma$, $TFN\alpha$ làm giảm tăng sinh vi rút ở tế bào nhiễm. Các tế bào T CD4+ điều hòa bao gồm Treg và Tr1 sản xuất các cytokine như IL-10 và $TGF-\beta$ làm ức chế các phản ứng đáp ứng miễn dịch gây viêm. Tế bào Tfh hỗ trợ các tế bào B ở trung tâm mầm hạch bạch huyết, hoạt hóa, thúc đẩy tạo ra kháng thể ái tính cao, tế bào B nhớ và tế bào plasma trường tồn ⁽²³⁾.

Tính trội miễn dịch của tế bào T với các protein DENV có tính chất tổ hợp và theo trình tự để tạo ra đáp ứng đặc hiệu có hiệu quả T. Tế bào T CD8+ đáp ứng chính với NS3, tiếp theo với protein capsid, NS5 và NS4A/B. Tế bào T CD4+ đáp ứng chính với protein capsid, tiếp theo protein E, NS3, NS2A/B và NS5 ⁽¹⁶⁾.

Các tế bào T có trí nhớ miễn dịch chống lại tip huyết thanh DENV hình thành trong nhiễm DENV tiên phát tạo ra bảo vệ lâu dài với chính tip huyết thanh này, nhưng chỉ có thể phản ứng chéo với tip huyết thanh khác trong nhiễm DENV thứ phát, không có khả năng bảo vệ, mà còn có thể dẫn tới đáp ứng quá mức trong sản xuất cytokines, góp phần làm bệnh có biểu hiện nặng ⁽¹⁹⁾.

2. Cơ chế miễn dịch bệnh sinh của sốt xuất huyết dengue

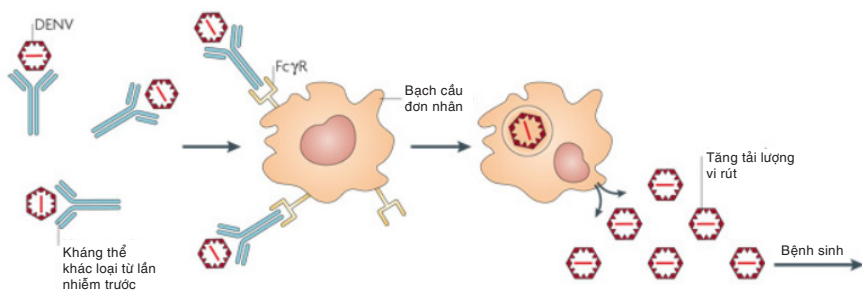
Đáp ứng miễn dịch giúp loại thải vi rút Dengue và kiểm soát nhiễm DENV. Nhờ đó, phần lớn các trường hợp nhiễm DENV không có triệu chứng, hoặc có triệu chứng nhẹ như sốt Dengue. Trong số ca biểu hiện lâm sàng, một tỉ lệ nhỏ có tình trạng nặng như sốt xuất huyết dengue (Dengue Hemorrhagic Fever - DHF), hoặc hội chứng sốc dengue (Dengue Shock Syndrome - DSS). Phần lớn ca nhiễm DENV nặng là các trường hợp nhiễm thứ phát ở người lớn, ca nhiễm tiên phát ở trẻ nữ nhi với tiền sử gia đình có mẹ đã từng nhiễm DENV. Đáp ứng miễn dịch với nhiễm DENV đã được xác định có vai trò quyết định với cơ chế bệnh sinh của các thể lâm sàng nặng của nhiễm DENV là sốt xuất huyết dengue (Dengue Hemorrhagic Fever - DHF), hoặc hội chứng sốc dengue (Dengue Shock Syndrome - DSS).

2.1. Tăng cường phụ thuộc kháng thể - Antibody Dependent Enhancement (ADE)

Trong nhiễm DENV, kháng thể kháng DENV đã có trước phản ứng chéo với tip huyết thanh DENV khác và có thể tương tác với nhiều loại tế bào mang thụ thể $Fc\gamma$. Các kháng thể phản ứng chéo chỉ có thể bám vào hạt vi rút nhưng không trung hòa được, trái lại tạo phức hợp kháng thể vi rút dễ dàng bị opsonin hóa bởi các tế bào miễn dịch như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào. Kháng thể đã có làm tăng lây nhiễm vi rút vào các tế bào miễn dịch, thường không phải là đích lây nhiễm hiệu quả của DENV. Lây nhiễm theo cơ chế ADE làm tăng hiệu suất nhân lên của vi rút ở bên trong tế bào, thông qua giảm dẫn truyền tín hiệu của thụ thể TLR, ức chế IFN

loại I. Gia tăng vi rút trong các tế bào miễn dịch bị lây nhiễm do hiện tượng ADE làm hoạt hóa các con đường đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, dẫn tới tăng sản xuất, giải phóng các sản phẩm gây viêm. Đại thực bào cũng có thể tăng cường nhận diện phức hợp DENV - kháng thể thông qua thụ thể $Fc\gamma R$, làm vỡ các granule giải phóng cytokines, protease, tăng tổng hợp mới cytokine. Kháng thể cũng làm tăng hiện tượng gây độc tế bào, kháng thể bám vào bề mặt tế bào nhiễm vi rút làm cho tế bào bị ly giải trực tiếp bởi tế bào giết tự nhiên, làm giải phóng các granule gây độc và cytokines ⁽¹⁹⁾.

Thâm nhiễm vi rút DENV theo cơ chế nhiễm ADE làm ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của tế bào đơn nhân bị gây nhiễm *in vitro*. Trên lâm sàng, nhiễm DENV có nguy cơ tiến triển nặng DHF và hoặc DSS khi bệnh nhân có tiền sử nhiễm DENV tiên phát, trẻ nhũ nhi có mẹ đã nhiễm DENV. Các vắc xin phòng chống DENV, cũng như các kháng thể đơn dòng kháng DENV dùng trong điều trị cần không gây ra hiện tượng ADE.

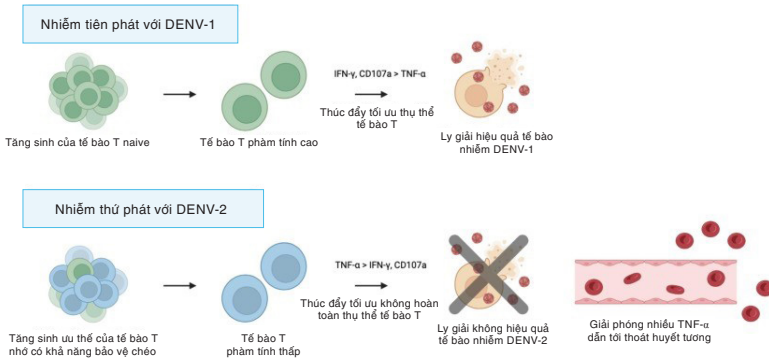


Hình 7.2. Mô hình nhiễm DENV tăng cường phụ thuộc kháng thể

Kháng thể đã có từ lần nhiễm DENV ban đầu bám vào hạt vi rút DENV ở lần nhiễm sau với típ huyết thanh khác. Kháng thể từ nhiễm ban đầu không trung hòa được vi rút, tạo phức hợp kháng thể vi rút bám vào thụ thể $Fc\gamma R$ trên tế bào bạch cầu đơn nhân. Kháng thể giúp vi rút lây nhiễm vào tế bào, dẫn tới tăng nhân lên của vi rút và nguy cơ nhiễm DENV nặng ⁽²⁴⁾.

2.2. In dấu kháng nguyên

Trí nhớ miễn dịch được tạo ra trong lần đầu nhiễm DENV được tăng cường trở lại trong những lần nhiễm sau, dẫn tới các tế bào T nhớ đặc hiệu với típ huyết thanh DENV nhiễm trước có phản ứng chéo, đẩy mạnh đáp ứng miễn dịch tế bào. Mặc dù một số lượng lớn tế bào T được hoạt hóa nhanh chóng trong nhiễm DENV thứ phát, nhưng kém hiệu quả trong tiêu diệt, ly giải tế bào nhiễm DENV do các thụ thể bề mặt tế bào được kích thích chưa tối ưu. Điều này dẫn tới loại thải vi rút kém hiệu quả và thay đổi sản xuất cytokines, tăng sản xuất các cytokines tiền viêm như $TNF-\alpha$, giảm sản xuất các cytokines kháng vi rút như $IFN-\alpha$, góp phần làm biểu hiện lâm sàng nặng ⁽¹⁹⁾.



Hình 7.3. Tác động in dấu kháng nguyên tới đáp ứng tế bào T đặc hiệu với DENV trong nhiễm DENV thứ phát

2.3. Bão cytokine

Trong quá trình hệ thống miễn dịch phản ứng với nhiễm DENV, các tế bào miễn dịch sản xuất nhiều loại chemokines và cytokines kháng vi rút, điều hòa miễn dịch và gây viêm, bao gồm:

- Tế bào DC: IFNs, IL-18, IL-1 β
- Tế bào nội mạc nhiễm DENV: IL-6, CXCL10, CXCL11
- Đại thực bào: IL-8
- Tương bào: CXCL 1, CXCL 2, CXCL 12, IL-1 β , CCL 3, CCL4, CCL5
- Tế bào T: IL-10, CXCL 8, CXCL 9, CXCL 10, CXCL 11
- Tế bào B: TNF- α
- Tế bào NK: TNF- α
- Tế bào đơn nhân: IL-10, TNF- α .

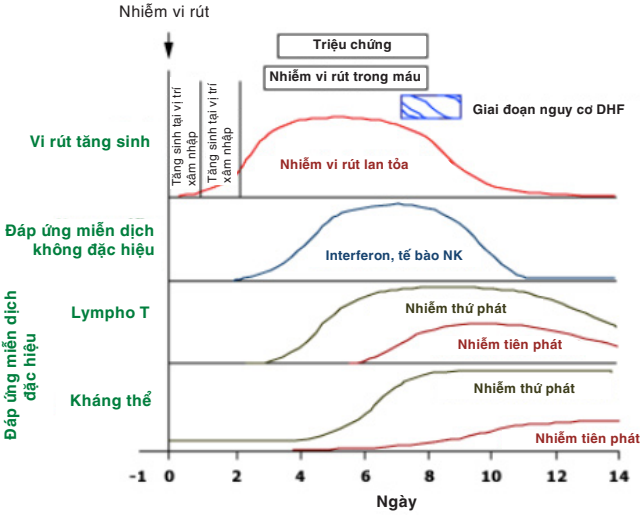
Việc sản sinh cytokines gia tăng mạnh mẽ hơn trong lần nhiễm DENV thứ phát, do những tương tác phức giữa vi rút và vật chủ, đặc biệt dưới tác động của các kháng thể, tế bào T gây độc có trí nhớ được tạo ra từ lần nhiễm trước có khả năng phản ứng chéo với tip huyết thanh DENV hiện nhiễm. Sản sinh quá mức cytokine, rối loạn điều hòa chức năng cytokines dẫn tới phản ứng viêm hệ thống, thúc đẩy tăng tính thấm mạch dẫn tới tăng thoát huyết tương là cơ chế sinh bệnh cho thể lâm sàng DHF và DSS^(19, 25).

2.4. So sánh nhiễm DENV tiên phát và thứ phát

Nhiễm vi rút Dengue tiên phát (primary infection) là lần nhiễm vi rút Dengue đầu tiên với một trong bốn tip huyết thanh DENV1-4. Nhiễm tiên phát tạo ra đáp ứng miễn dịch lâu dài với tip huyết thanh đã nhiễm, còn đáp ứng với các tip huyết thanh DENV khác giảm dần trong 1-2 năm. Nhiễm kế tiếp với tip huyết thanh khác là nhiễm thứ phát (secondary infection), là nguy cơ lớn nhất để nhiễm vi rút tiến triển nặng tới DHF và DSS.

Phân tán của DENV trong nhiễm thứ phát được đánh giá trên khỉ Rhesus

cho thấy thời điểm khởi phát và thời gian máu nhiễm vi rút tương tự như nhiễm tiên phát, vi rút phát hiện thấy ở nhiều tổ chức mô hơn nhiễm tiên phát. Nồng độ vi rút huyết thanh cao hơn ở nhiễm thứ phát so với tiên phát, đối với nhiễm DENV-2, nhưng không khác biệt đối với 3 tít huyết thanh còn lại. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ vi rút máu đạt đỉnh cao hơn trong nhiễm thứ phát liên quan tới diễn biến bệnh nặng.



Hình 7.4. So sánh đáp ứng miễn dịch đặc hiệu trong giai đoạn nhiễm DENV cấp tính giữa nhiễm tiên phát và thứ phát

Trong lần nhiễm thứ phát, hiện tượng nhiễm tăng cường phụ thuộc kháng thể có thể xảy ra sớm hơn. Kháng thể tồn lưu trước nhiễm thứ phát với hiệu giá thấp liên quan tiến triển nặng. Nồng độ kháng thể đặc hiệu với DENV tăng sớm hơn, đạt hiệu giá đỉnh cao hơn, tỷ số IgM:IgG thấp hơn. Nồng độ kháng thể đặc hiệu DENV tăng cao hơn ở giai đoạn cuối vi rút lưu hành trong máu tạo nhiều khả năng hình thành phức hợp kháng thể với hạt vi rút và hoạt hoá bổ thể. Kháng thể có đáp ứng chéo tạo ra trong nhiễm tiên phát có hoạt tính trung hòa thấp, nhưng tạo ra trong nhiễm thứ phát có hoạt tính trung hòa cao, nên tái nhiễm thêm nữa hiếm gặp.

Động học đáp ứng miễn dịch của tế bào T trong nhiễm thứ phát cũng khác biệt với nhiễm tiên phát. Trong nhiễm thứ phát, tăng sinh tế bào T đặc hiệu với DENV, sản xuất cytokine diễn ra sớm hơn và đạt mức cao hơn. Trong giai đoạn nhiễm cấp, tỉ lệ tế bào T mang các dấu ấn hoạt hoá đặc hiệu với kháng nguyên DENV tăng cao hơn trong máu. Nhưng tỉ lệ tế bào T đặc hiệu với các quyết định kháng nguyên chính của DENV không khác biệt giữa nhiễm thứ phát và tiên phát.

Các tế bào T phản ứng chéo tít huyết thanh DENV tạo ra từ nhiễm tiên phát làm thay đổi đáp ứng miễn dịch với các tít huyết thanh khác trong nhiễm thứ phát, liên quan với biểu hiện của DHF do tăng sinh IFN γ đáp ứng với các kích thích của kháng nguyên Dengue. Mặt khác tần suất cao

hơn của tế bào T CD4+ sản sinh IFN- γ hay IL-2 lại liên quan với nhiễm Dengue ít biểu hiện lâm sàng, thể hiện hiệu quả bảo vệ. Các đáp ứng miễn dịch của tế bào T vừa có tác động trên bệnh lý và hiệu quả bảo vệ với nhiễm DENV.

Vi rút Dengue có tương tác phức tạp với hệ thống miễn dịch vật chủ do có thể lây nhiễm vào nhiều loại tế bào miễn dịch. Dựa vào các protein không cấu trúc, vi rút Dengue có thể trốn thoát đáp ứng miễn dịch bất lợi duy trì khả năng nhân lên và phát tán trong cơ thể vật chủ. Đáp ứng miễn dịch với nhiễm Dengue giúp cơ thể loại thải được vi rút, tạo được miễn dịch bảo vệ suốt đời với tít huyết thanh DENV đã nhiễm ban đầu. Các đáp ứng miễn dịch sinh ra từ lần nhiễm trước có vai trò là yếu tố sinh bệnh chính cho tiến triển nặng lâm sàng nặng trong nhiễm thứ phát với tít huyết thanh DENV khác. Tiến bộ trong nghiên cứu đáp ứng miễn dịch với vi rút Dengue hỗ trợ tích cực cho lĩnh vực nghiên cứu phát triển vắc xin có khả năng bảo vệ đồng thời bốn tít huyết thanh DENV, kháng thể đơn dòng, thuốc điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016;2016:6803098.
2. Diamond MS, Pierson TC. Molecular Insight into Dengue Virus Pathogenesis and Its Implications for Disease Control. *Cell*. 2015;162(3):488-92.
3. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2412.
4. Wahala WM, Kraus AA, Haymore LB, Accavitti-Loper MA, de Silva AM. Dengue virus neutralization by human immune sera: role of envelope protein domain III-reactive antibody. *Virology*. 2009;392(1):103-13.
5. Marchette NJ, Halstead SB, Falkler WA, Jr., Stenhouse A, Nash D. Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. 3. Sequential distribution of virus in primary and heterologous infections. *J Infect Dis*. 1973;128(1):23-30.
6. Endy TP, Wang D, Polhemus ME, Jarman RG, Jasper LE, Gromowski G, et al. A Phase 1, Open-Label Assessment of a Dengue Virus-1 Live Virus Human Challenge Strain. *J Infect Dis*. 2021;223(2):258-67.
7. Waickman AT, Newell K, Lu JQ, Fang H, Waldran M, Gebo C, et al. Low-dose dengue virus 3 human challenge model: a phase 1 open-label study. *Nat Microbiol*. 2024;9(5):1356-67.
8. Scott RM, Nisalak A, Cheamudon U, Seridhoranakul S, Nimmannitya S. Isolation of dengue viruses from peripheral blood leukocytes of patients with hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1980;141(1):1-6.
9. Durbin AP, Vargas MJ, Wanionek K, Hammond SN, Gordon A, Rocha C, et al. Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. *Virology*. 2008;376(2):429-35.
10. Hall WC, Crowell TP, Watts DM, Barros VL, Kruger H, Pinheiro F, et al. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45(4):408-17.
11. Boonpucknavig S, Boonpucknavig V, Bhamarapravati N, Nimmannitya S. Immunofluorescence study of skin rash in patients with dengue hemorrhagic fever. *Arch Pathol Lab Med*. 1979;103(9):463-6.
12. Ngono AE, Shresta S. Immune Response to Dengue and Zika. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:279-308.
13. King CA, Wegman AD, Endy TP. Mobilization and Activation of the Innate Immune Response to Dengue Virus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:574417.

14. Shelburne CP, Nakano H, St John AL, Chan C, McLachlan JB, Gunn MD, et al. Mast cells augment adaptive immunity by orchestrating dendritic cell trafficking through infected tissues. *Cell Host Microbe*. 2009;6(4):331-42.
15. St John AL. Influence of mast cells on dengue protective immunity and immune pathology. *PLoS Pathog*. 2013;9(12):e1003783.
16. Tian Y, Grifoni A, Sette A, Weiskopf D. Human T Cell Response to Dengue Virus Infection. *Front Immunol*. 2019;10:2125.
17. Douradinha B, McBurney SP, Soares de Melo KM, Smith AP, Krishna NK, Barratt-Boyes SM, et al. C1q binding to dengue virus decreases levels of infection and inflammatory molecules transcription in THP-1 cells. *Virus Res*. 2014;179:231-4.
18. Avirutnan P, Punyadee N, Noisakran S, Komoltri C, Thiemmecca S, Auethavornanan K, et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis*. 2006;193(8):1078-88.
19. Khanam A, Gutierrez-Barbosa H, Lyke KE, Chua JV. Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2022;14(11).
20. Wahala WM, Silva AM. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses*. 2011;3(12):2374-95.
21. Tsai WY, Lai CY, Wu YC, Lin HE, Edwards C, Jumnainsong A, et al. High-avidity and potentially neutralizing cross-reactive human monoclonal antibodies derived from secondary dengue virus infection. *J Virol*. 2013;87(23):12562-75.
22. Tsai WY, Durbin A, Tsai JJ, Hsieh SC, Whitehead S, Wang WK. Complexity of Neutralizing Antibodies against Multiple Dengue Virus Serotypes after Heterotypic Immunization and Secondary Infection Revealed by In-Depth Analysis of Cross-Reactive Antibodies. *J Virol*. 2015;89(14):7348-62.
23. St John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):218-30.
24. Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(7):518-28.
25. Malavige GN, Jeewandara C, Ogg GS. Dysfunctional Innate Immune Responses and Severe Dengue. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:590004.

CHƯƠNG 8. CÁC KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN NHIỄM VI RÚT DENGUE

PGS. TS. Nguyễn Vũ Trung, TS. Nguyễn Thị Thu Thủy

Xét nghiệm phát hiện vi rút Dengue đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi, điều trị, phòng ngừa và kiểm soát bệnh sốt xuất huyết dengue (SXHD). Việc thực hiện xét nghiệm kịp thời giúp phát hiện sớm, giảm thiểu biến chứng, cải thiện tiên lượng và ngăn chặn sự lây lan trong cộng đồng.

- Chẩn đoán xác định: SXHD có nhiều triệu chứng giống với các bệnh sốt do vi rút khác, như sốt, đau đầu, đau cơ... Xét nghiệm giúp xác định người bệnh có mắc SXHD hay không, từ đó có hướng chẩn đoán, điều trị phù hợp.
- Xác định giai đoạn bệnh: Xét nghiệm giúp xác định người bệnh đang ở giai đoạn nào của bệnh (giai đoạn sớm, giai đoạn nguy hiểm, giai đoạn hồi phục). Phát hiện sớm ca bệnh:
 - Xét nghiệm giúp phát hiện sớm các ca bệnh, đặc biệt là những trường hợp không có triệu chứng điển hình, từ đó có biện pháp cách ly và xử lý kịp thời, ngăn chặn sự lây lan của dịch.
 - Thống kê dịch tễ: Kết quả xét nghiệm được sử dụng để thống kê dịch tễ, giúp các cơ quan y tế nắm bắt tình hình dịch, dự đoán xu hướng và đưa ra các biện pháp phòng ngừa hiệu quả.
- Hỗ trợ tiên lượng bệnh: Xét nghiệm giúp phân biệt sớm các trường hợp nhiễm vi rút Dengue thứ phát, đây là nguy cơ với tiến triển nặng cần có theo dõi diễn biến sát sao.

1. Các kỹ thuật xét nghiệm

Lựa chọn kỹ thuật trong phòng xét nghiệm phù hợp cần dựa vào đặc điểm lưu hành của vi rút gây SXHD, thời gian mắc bệnh. Các xét nghiệm sinh học phân tử và huyết thanh học có thể được áp dụng khi có các biểu hiện lâm sàng giống SXHD trong 7 ngày đầu sau khởi phát, giai đoạn sau sẽ chỉ áp dụng các xét nghiệm huyết thanh học. Bệnh phẩm xét nghiệm có thể là huyết thanh, huyết tương, máu toàn phần, dịch não tủy được khuyến cáo cho các trường hợp nghi nhiễm vi rút Dengue có các triệu chứng thần kinh trung ương như viêm màng não.

Các kỹ thuật gồm test nhanh phát hiện kháng nguyên NS1 hoặc gộp phát hiện đồng thời kháng nguyên NS1 và kháng thể IgM/IgG. Các xét nghiệm khác có thể gồm ELISA phát hiện IgM và IgG, kỹ thuật realtime PCR phát hiện vật liệu di truyền của vi rút Dengue, xét nghiệm nuôi cấy, phân lập vi rút... Việc phiên giải kết quả xét nghiệm cần xem xét cả các đặc điểm lâm sàng ⁽¹⁻³⁾.

Bảng 8.1. Đặc điểm các kỹ thuật xét nghiệm

Đối tượng phát hiện	Bệnh phẩm	Phương pháp	Kỹ thuật	Thời gian có kết quả
Vi rút và thành phần cấu trúc	Huyết thanh giai đoạn cấp (1-5 ngày sau sốt) và mô giải phẫu bệnh	Nuôi cấy, phân lập vi rút	Nuôi cấy trên muỗi hoặc tế bào muỗi	≥ 7 ngày
		Phát hiện axit nucleic	RT-PCR hoặc Realtime RT-PCR	3-4 giờ
		Phát hiện kháng nguyên	Test nhanh phát hiện NS1	≥ 30 phút
			Hóa mô miễn dịch	≥ 1 ngày
			ELISA	4-5 giờ
Đánh giá đáp ứng miễn dịch	Huyết thanh 2 mẫu (mẫu 1 giai đoạn cấp sau khởi phát 1-5 ngày và mẫu 2 sau khởi phát 6 đến 21 ngày)	Phát hiện IgM hoặc IgG (chuyển đổi huyết thanh)	ELISA	4-5 giờ
			HI	3-5 ngày
			Test trung hoà	≥ 7 ngày
	Huyết thanh sau sốt 5 ngày	Phát hiện IgM (nhiễm Dengue tiên phát)	ELISA	4-5 giờ
			Test nhanh	≥ 30 phút
		Phát hiện IgG	ELISA	4-5 giờ
			HI	3-5 ngày

1.1. Các kỹ thuật phát hiện kháng nguyên và kháng thể

Các kỹ thuật phát hiện kháng nguyên và kháng thể được sử dụng rộng rãi trong phát hiện nhiễm vi rút Dengue. Các kỹ thuật này có thể phát hiện kháng nguyên NS1 hoặc kháng thể (IgM, IgG). Nhiễm trùng tiên phát và thứ phát có đáp ứng kháng thể khác nhau.

1.1.1. Test nhanh phát hiện kháng nguyên NS1

Protein không cấu trúc NS1 là kháng nguyên đóng vai trò quan trọng trong quá trình vi rút Dengue nhân lên trong tế bào vật chủ. Kháng nguyên được

tiết ra và vào máu của bệnh nhân bị nhiễm trùng. Đây là một dấu ấn quan trọng phát hiện nhiễm *Flavivirus* nói chung và vi rút Dengue nói riêng ở giai đoạn sớm. Test phát hiện NS1 rất quan trọng ở các cơ sở y tế để phát hiện giai đoạn cấp nhiễm vi rút Dengue. Thông thường, test phát hiện NS1 có ý nghĩa tương tự như các kỹ thuật sinh học phân tử trong tuần đầu nhiễm trùng. Các test nhanh có thể được dùng ở những nơi có hạn chế về nguồn lực. Test nhanh thường cho kết quả trong vòng 30 phút. Các test nhanh có độ nhạy thấp hơn do với kỹ thuật ELISA trong phát hiện NS1. Một số nghiên cứu cho thấy, loại test nhanh có độ nhạy cao tới gần 85%. Kết quả test nhanh NS1 dương tính khẳng định nhiễm vi rút Dengue. Tuy nhiên, kết quả âm tính cũng không hoàn toàn loại trừ nhiễm trùng, cần thực hiện test xét nghiệm phát hiện IgM. Test nhanh NS1 không khuyến cáo cho người bệnh nhiễm trùng sau 7 ngày.

1.1.2. ELISA phát hiện NS1

ELISA phát hiện NS1 là kỹ thuật lý tưởng vì protein NS1 được tiết ra từ những tế bào nhiễm vi rút Dengue và lưu hành trong máu với nồng độ cao. Kháng nguyên NS1 có thể được phát hiện từ ngày khởi bệnh đầu tiên đến 9 ngày sau khi mắc bệnh đặc biệt tại các trường hợp nhiễm tiên phát. NS1 có thể được phát hiện trong cùng thời gian với phát hiện RNA của vi rút và nồng độ NS1 trong máu có thể tương đồng với hiệu giá vi rút trong cùng thời điểm. ELISA phát hiện kháng nguyên NS1 lần đầu tiên được mô tả vào năm 2000, sử dụng kỹ thuật này để xác định nồng độ NS1 và có thể tiên lượng được nguy cơ tiến triển nặng của bệnh khi nồng độ NS1 > 600 ng/ml trong vòng 72 giờ đầu tiên sau khi nhiễm bệnh.

Bệnh phẩm: huyết tương, huyết thanh.

Hiện tại kỹ thuật ELISA tóm bắt kháng nguyên NS1 được ghi nhận là kỹ thuật đơn giản, không đòi hỏi điều kiện phức tạp khi thực hiện, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Kỹ thuật này được sử dụng như tiêu chuẩn chẩn đoán và tiên lượng SXHD hiện nay. Hạn chế của ELISA phát hiện NS1 được quan sát trong nhiễm Dengue thứ phát khi nồng độ kháng NS1 cũ tăng lên nhanh chóng trong giai đoạn cấp và phản ứng chéo với kháng nguyên NS1 mới, làm cho thời gian lưu hành kháng nguyên NS1 trong máu ngắn hơn ở những trường hợp nhiễm Dengue thứ phát⁽⁴⁻⁶⁾.

1.1.3. Test nhanh phát hiện kháng thể IgM

Test nhanh phát hiện kháng thể IgM kháng vi rút Dengue là một xét nghiệm chẩn đoán huyết thanh học có vai trò quan trọng trong việc phát hiện sớm và hỗ trợ điều trị SXHD.

Bệnh phẩm: huyết tương, huyết thanh, máu toàn phần.

Giá trị sử dụng của test nhanh IgM:

- Phát hiện sớm nhiễm Dengue cấp tính (giai đoạn sau 5 ngày mắc bệnh): IgM kháng Dengue thường xuất hiện từ ngày thứ 4-5 sau khi bắt đầu sốt và đạt đỉnh vào tuần thứ 2. Phối hợp với xét nghiệm IgG giúp phân biệt nhiễm Dengue tiên phát hay nhiễm thứ phát.

- Hỗ trợ phân biệt với các nguyên nhân sốt khác (vi khuẩn, sốt rét, vi rút khác). Đặc biệt hữu ích trong mùa dịch, khi nhiều bệnh sốt lưu hành đồng thời.
- Dễ triển khai, kết quả nhanh (10-20 phút). Chi phí thấp, không yêu cầu trang thiết bị phức tạp. Thích hợp sử dụng ở tuyến cơ sở, phòng khám, vùng dịch tễ hoặc trong các chương trình giám sát dịch bệnh.

Ý nghĩa của kết quả test nhanh IgM:

- Test nhanh IgM dương tính: Nghi ngờ nhiễm Dengue cấp tính, thường là giai đoạn từ ngày thứ 4 trở đi. Có thể là nhiễm lần đầu hoặc tái nhiễm (phối hợp thêm IgG để phân biệt).
- Test nhanh IgM âm tính: Có thể là: ⁽¹⁾ người bệnh ở giai đoạn rất sớm (trước ngày thứ 4), ⁽²⁾ không bị Dengue, hoặc ⁽³⁾ bệnh nhân đã hồi phục từ lâu. Nên làm thêm NS1 hoặc PCR nếu nghi ngờ lâm sàng.

1.1.4. Test nhanh phát hiện kháng thể IgG

Test nhanh phát hiện kháng thể IgG kháng vi rút Dengue là một công cụ chẩn đoán huyết thanh học có giá trị trong việc đánh giá tiền sử phơi nhiễm, phân biệt nhiễm Dengue tiên phát, nhiễm Dengue thứ phát.

Bệnh phẩm: Huyết tương, huyết thanh, máu toàn phần.

Giá trị sử dụng của test nhanh phát hiện IgG:

- Khi nhiễm vi rút Dengue, kháng thể IgG xuất hiện chậm hơn kháng thể IgM, thường từ ngày 7 sau khởi phát, nhưng duy trì trong máu nhiều tháng đến nhiều năm sau nhiễm. Do đó, xét nghiệm kháng thể IgG giúp phát hiện tiền sử nhiễm vi rút Dengue.
- Phân biệt nhiễm vi rút Dengue thứ phát (tái nhiễm): Khi người bệnh tái nhiễm Dengue với tít huyết thanh khác, kháng thể IgG xuất hiện sớm hơn đôi khi trước kháng thể IgM, tốc độ tăng rất nhanh, do đó test IgG dương tính sớm giúp định hướng nhiễm Dengue thứ phát, nguy cơ diễn biến lâm sàng nặng.
- Phân loại miễn dịch cộng đồng trong nghiên cứu dịch tễ học: Tỷ lệ dương tính IgG giúp ước tính mức độ lưu hành vi rút Dengue trong cộng đồng.
- Hỗ trợ sàng lọc người có miễn dịch trước khi tiêm vắc xin phòng SXHD. Vắc xin phòng SXHD được khuyến cáo tiêm cho người từng nhiễm Dengue - test IgG là công cụ hỗ trợ quyết định tiêm chủng.

Ý nghĩa của kết quả test nhanh IgG:

- Test nhanh IgG dương tính: Người bệnh đã từng nhiễm Dengue hoặc hiện đang nhiễm Dengue. Kết hợp có xét nghiệm IgM (+) xác định hiện nhiễm.
- Test nhanh IgG âm tính: Người chưa từng nhiễm Dengue hoặc mẫu bệnh phẩm lấy vào thời điểm chưa đủ thời gian để IgG xuất hiện (sớm hơn 7 ngày kể từ lúc nhiễm).

1.1.5. Test nhanh gộp (*Rapid Combo Test - RCT*)

Test nhanh gộp là xét nghiệm có thể phát hiện cùng một lúc sự có mặt của vi rút và cả kháng thể đặc hiệu. Thông thường, các test gộp có thể cho kết quả sau 15-20 phút. Tuy nhiên, cần tuân thủ các hướng dẫn của nhà sản xuất đối với sản phẩm để phiên giải kết quả được chính xác. Nếu đọc kết quả quá muộn, có thể cho kết quả âm tính giả hoặc dương tính giả.

Bệnh phẩm: huyết tương, huyết thanh, máu toàn phần.

Phiên giải kết quả dựa trên việc có hay không có các vạch tương ứng với kháng nguyên NS1 và kháng thể IgM và IgG đặc hiệu với vi rút Dengue. Những test này có “cửa sổ phát hiện dài hơn” (longer detection window) vì chúng có thể phát hiện cả kháng nguyên và kháng thể. Do vậy, giúp giảm khả năng bị âm tính giả. Những test này có hiệu quả ở giai đoạn đầu khi nhiễm trùng (early phase of onset) khi nhiễm vi rút trong máu và cả giai đoạn muộn khi có kháng thể kháng vi rút bắt đầu tăng lên. Độ nhạy của test này khoảng 93,9% và độ đặc hiệu khoảng 92% ⁽⁷⁾.

1.1.6. Các phương pháp huyết thanh học

Phát hiện nhiễm vi rút Dengue thông qua xác định kháng thể kháng đặc hiệu kháng vi rút Dengue hiện tại có nhiều kỹ thuật bao gồm: ngăn ngưng kết hồng cầu (Haemagglutination Inhibition-HI), kết hợp bổ thể (Complement Fixation-CF), Western - blot, miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (Immunofluorescence Assay-IFA), hấp phụ miễn dịch liên kết tóm bắt IgM, phát hiện IgG (ELISA captured IgM, ELISA detection IgG) đã được chứng minh là những kỹ thuật thường quy phát hiện nhiễm vi rút Dengue trong phòng xét nghiệm. Xét nghiệm HI được áp dụng từ rất lâu tại hầu hết các phòng xét nghiệm trên thế giới, thử nghiệm này chủ yếu sử dụng các sinh phẩm tự chế (in-house) cùng với các phương pháp riêng của từng phòng thí nghiệm. Giống như tất cả các xét nghiệm huyết thanh khác dựa trên khả năng phát hiện kháng thể, giai đoạn sớm thường có nguy cơ âm tính giả khi sử dụng xét nghiệm HI, vì vậy yêu cầu các xét nghiệm tương đương được phát triển.

Các xét nghiệm ELISA tóm bắt IgM, IgG được nghiên cứu phát triển thành các bộ sinh phẩm thương mại và đã trở thành thường quy. Kháng thể IgM xuất hiện trong vòng 3-5 ngày của nhiễm vi rút Dengue tiên phát và đạt đỉnh sau vài tuần sau và duy trì nồng độ có khả năng phát hiện được trong vòng vài tháng. Kháng thể IgG thường không xuất hiện trong giai đoạn cấp của nhiễm Dengue tiên phát, tuy nhiên, trong nhiễm vi rút Dengue thứ phát, kháng thể này nhanh chóng tăng cao và tương tác với các vị trí quyết định kháng nguyên (epitope) của kháng nguyên trong nhiễm tiên phát và thứ phát và xuất hiện sớm sau 3 ngày khởi bệnh. Do đó, khi sử dụng cùng lúc 2 xét nghiệm phát hiện IgM và IgG và so sánh nồng độ của các kháng thể đó trong giai đoạn cấp tính cho phép xác định được nhiễm Dengue tiên phát hoặc thứ phát.

Phát hiện nhiễm vi rút Dengue bằng phương pháp huyết thanh học sẽ phức tạp hơn tại những nơi lưu hành nhiều vi rút thuộc nhóm *Flavivirus*

(viêm não Nhật Bản B, sốt vàng, Zika) vì các vi rút này đều có chung các dấu ấn kháng nguyên trên protein E và tạo ra các phản ứng miễn dịch chéo, đây cũng là hạn chế của phương pháp huyết thanh học chẩn đoán nhiễm vi rút Dengue.

Bệnh phẩm: huyết thanh hoặc huyết tương.

Phát hiện IgM kháng vi rút Dengue:

Kỹ thuật ELISA phát hiện IgM là test huyết thanh học được sử dụng rộng rãi nhất và có nhiều bộ sinh phẩm của các hãng được thương mại hóa. Nồng độ kháng thể này cao hơn ở giai đoạn nhiễm trùng tiên phát so với nhiễm trùng thứ phát. Một khi phát hiện được IgM, nồng độ kháng thể này tăng lên rất nhanh và đạt đỉnh khoảng 2 tuần sau khởi phát và giảm dần, đến 90 ngày sau thì không phát hiện được.

Trong nhiễm vi rút Dengue tiên phát, kháng thể IgM đặc hiệu có thể được phát hiện sau khởi phát 5 ngày ở 80% số các trường hợp nhiễm vi rút Dengue. IgM có thể được phát hiện từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 10 sau khởi phát ở khoảng 93% đến 99% số các trường hợp. Nếu kết quả phát hiện IgM âm tính, cần lấy lại máu, sử dụng huyết thanh để xét nghiệm sau 5 ngày.

Tuy nhiên, trong nhiễm vi rút Dengue thứ phát, IgM được phát hiện ở 78% người bệnh sau 7 ngày. Đường như, IgM xuất hiện sớm hơn hoặc tương tự nhưng với nồng độ thấp hơn trong nhiễm vi rút Dengue thứ phát so với nhiễm vi rút Dengue tiên phát. Điều này có thể do sự xuất hiện IgG đặc hiệu với nồng độ cao hoặc đôi khi IgG xuất hiện đồng thời với đáp ứng của IgM. Như vậy, khoảng 28% các trường hợp nhiễm vi rút Dengue thứ phát không được phát hiện khi chỉ sử dụng test phát hiện IgM ^(5, 6, 8, 9).

Phát hiện IgG kháng vi rút Dengue:

Có nhiều kỹ thuật được sử dụng để phát hiện kháng thể IgG của vi rút Dengue, mỗi kỹ thuật có ưu và nhược điểm riêng. Dưới đây là một số kỹ thuật phổ biến:

- ELISA: Là một xét nghiệm miễn dịch enzyme, sử dụng kháng nguyên hoặc kháng thể đặc hiệu gắn trên bề mặt chất rắn. Mẫu bệnh phẩm của người bệnh được thêm vào, nếu có kháng thể tương ứng, chúng sẽ liên kết với kháng nguyên hoặc kháng thể đã gắn. Ưu điểm của kỹ thuật này là độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có thể phát hiện cả kháng thể IgM và IgG, giúp xác định giai đoạn nhiễm bệnh. Thực hiện được trên số lượng mẫu lớn. Nhược điểm là có thể xảy ra dương tính giả do phản ứng chéo với các vi rút khác (ví dụ: vi rút Zika, vi rút Chikungunya).
- Test trung hòa giảm đám hoại tử (Plaque Reduction Neutralization Test - PRNT): PRNT sử dụng các tế bào nuôi cấy và vi rút Dengue. Mẫu huyết thanh của người bệnh được pha loãng và trộn với vi rút Dengue. Hỗn hợp này được thêm vào tế bào nuôi cấy. Nếu có kháng thể trung hòa, chúng sẽ ngăn chặn vi rút xâm nhập và gây tổn thương cho tế bào. Số lượng mảng tế bào bị tổn thương (plaque) được đếm, từ đó xác định

được nồng độ kháng thể trung hòa. Ưu điểm: Kỹ thuật này được coi là tiêu chuẩn vàng để xác định kháng thể đặc hiệu với vi rút Dengue. Đánh giá khả năng bảo vệ của cơ thể sau khi nhiễm vi rút hoặc tiêm vắc xin. Nhược điểm: Đây là kỹ thuật phức tạp, thời gian thực hiện kéo dài. Chỉ thực hiện được ở một số phòng xét nghiệm chuyên biệt.

Ngoài ELISA và PRNT, còn có một số xét nghiệm huyết thanh học khác được sử dụng trong phát hiện nhiễm vi rút Dengue, như: Miễn dịch huỳnh quang (IFA): phát hiện kháng nguyên vi rút Dengue trong tế bào; Ngăn ngưng kết hồng cầu (HI): phát hiện kháng thể kháng vi rút Dengue dựa trên khả năng ức chế phản ứng ngưng kết hồng cầu.

Trong nhiễm vi rút Dengue tiên phát và thứ phát, IgG xuất hiện ở 100% các trường hợp sau khi sốt 7 ngày. Do vậy, nếu IgM vẫn âm tính sau 7 ngày và IgG của mẫu xét nghiệm ban đầu âm tính, cần nhắc lại xét nghiệm phát hiện IgG ^(5, 9, 10).

1.1.7. Phân biệt nhiễm vi rút Dengue tiên phát và thứ phát

Kết quả ELISA cho thấy sự tăng cao về nồng độ IgG là cơ sở xác định nhiễm vi rút Dengue thứ phát. Có các kit ELISA đã được thương mại có thể dùng để phân biệt nhiễm vi rút Dengue tiên phát và thứ phát vì các kit đã tích hợp các ngưỡng phát hiện của IgG. Ví dụ, có kit cho ngưỡng (cut off) hơn 22 đơn vị, tương đương với mức độ ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI level) 1:2560 để xác định nhiễm vi rút Dengue thứ phát ^(5, 11, 12).

Cần chú ý khả năng xét nghiệm huyết thanh học phát hiện chẩn đoán nhiễm DENV có thể cho kết quả dương tính giả do phản ứng chéo với:

- Các *Flavivirus* khác như vi rút gây viêm não Nhật Bản;
- Các vi sinh vật không phải *Flavivirus* như sốt rét, nhiễm leptospira, nhiễm toxoplasma, giang mai;
- Các thay đổi trong bệnh lý mô liên kết, thấp khớp.

1.2. Phát hiện vật liệu di truyền RNA của vi rút Dengue bằng kỹ thuật real time RT-PCR

Kỹ thuật real-time RT-PCR là phản ứng khuếch đại một đoạn khuôn mẫu RNA của vi rút Dengue theo nguyên lý của PCR, bao gồm hai giai đoạn:

- Giai đoạn thứ nhất: Phiên mã ngược khuôn mẫu RNA thành cDNA (complementary DNA).
- Giai đoạn thứ hai: giai đoạn thực hiện phản ứng PCR.

Bệnh phẩm: huyết thanh, huyết tương.

Để xác định tí huyết thanh của vi rút Dengue có trong bệnh phẩm của người bệnh, người ta thường sử dụng các cặp mồi đặc hiệu cho từng tí huyết thanh. Hiện nay, kỹ thuật RT-PCR được cải tiến để thành một bước real-time RT-PCR đa mồi (Single Step Multiplex Real-time RT-PCR Assay) và được áp dụng rộng rãi trên thế giới.

Phiên giải kết quả: Kết quả RT-PCR dương tính phản ánh sự có mặt của vi

rút trong bệnh phẩm. Ngoài ra, tùy từng loại kỹ thuật, có thể xác định được típ huyết thanh cụ thể DENV-1, DENV-2, DENV-3 hay DENV-4.

Ưu điểm chính của kỹ thuật sinh học phân tử là có thể phát hiện RNA của vi rút Dengue từ lúc khởi bệnh cho đến ngày thứ 5-7 của bệnh, cho kết quả nhanh với độ chính xác, đặc hiệu cao, không quá phức tạp và rẻ hơn kỹ thuật phân lập vi rút ^(13, 14).

Hạn chế của kỹ thuật real-time RT-PCR:

- Test này chỉ được thực hiện tại một số cơ sở y tế có điều kiện về trang thiết bị chuyên dụng hiện đại và đòi hỏi nhân lực và kỹ thuật cao.
- Chi phí giá thành xét nghiệm cao.
- Bệnh phẩm cần được lấy, bảo quản, vận chuyển, xử lý theo các quy định cụ thể.

1.3. Nuôi cấy, phân lập vi rút

Phân lập vi rút là phương pháp cổ điển và là tiêu chuẩn vàng trong phát hiện nhiễm vi rút Dengue.

Bệnh phẩm: Huyết thanh, huyết tương, máu toàn phần được thu thập từ người bệnh nghi nhiễm vi rút Dengue trong giai đoạn cấp.

Bệnh phẩm được nuôi cấy trên các dòng tế bào cảm nhiễm có nguồn gốc từ muỗi (AP-61, Tra-284, AP-64, C6/36, CLA-1) hoặc có nguồn gốc từ động vật có vú (LLCMK2, Vero, BHK-21) hoặc trên muỗi sống.

Thành công của kỹ thuật phân lập vi rút phụ thuộc rất nhiều vào thời điểm lấy mẫu (sau khi khởi phát), tiền sử nhiễm vi rút Dengue (tiền phát, thứ phát) và điều kiện bảo quản bệnh phẩm. Kỹ thuật phân lập vi rút thường kéo dài từ 1-3 tuần, vì vậy không đáp ứng được yêu cầu phát hiện nhanh, tuy nhiên kết quả thu được bằng kỹ thuật này cung cấp vi rút phục vụ cho các nghiên cứu vi rút học chuyên sâu, bệnh học và phát triển vắc xin ^(10, 15, 16).

Hạn chế của kỹ thuật phân lập vi rút:

- Kỹ thuật này được tiến hành tại một số cơ sở y tế, cơ sở nghiên cứu, giám sát có điều kiện về trang thiết bị, nhân lực và kỹ thuật cao.
- Có các yêu cầu cụ thể về thu thập bệnh phẩm.
- Có thể nuôi, phân lập vi rút từ mẫu huyết thanh, huyết tương, bạch cầu, dịch não tủy, mô.

Đây là kỹ thuật chính xác nhất xác định nhiễm vi rút Dengue. Do các triệu chứng lâm sàng của SXHD không đặc hiệu, việc chẩn đoán xác định cần có các kết quả xét nghiệm. Có nhiều dấu ấn cho việc áp dụng các kỹ thuật xét nghiệm đối với xác định nhiễm vi rút Dengue. Mỗi kỹ thuật có độ nhạy, độ đặc hiệu khác nhau.

1.4. Giải trình tự gen

Giải trình tự gen là một kỹ thuật tiên tiến trong sinh học phân tử, cho phép xác định trình tự nucleotide của một đoạn DNA hoặc RNA. Trong phát hiện vi rút Dengue, giải trình tự gen có thể được sử dụng để:

- Xác định tít huyết thanh của vi rút Dengue: Vi rút Dengue có 4 tít huyết thanh (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4). Giải trình tự gen giúp xác định chính xác tít huyết thanh của vi rút Dengue gây dịch, từ đó giúp dự đoán nguy cơ bệnh nặng và nghiên cứu về miễn dịch học ⁽¹⁷⁾.
- Phân tích đặc điểm di truyền của vi rút Dengue: Giải trình tự gen cho phép phân tích đặc điểm di truyền của vi rút Dengue, bao gồm các đột biến gen. Thông tin này giúp theo dõi sự biến đổi của vi rút, khả năng kháng thuốc và độc lực của vi rút.
- Nghiên cứu dịch tễ học: Giải trình tự gen được sử dụng trong các nghiên cứu dịch tễ học để theo dõi sự lan truyền của vi rút Dengue trong cộng đồng. Giúp xác định các ổ dịch, đường lây truyền và các yếu tố nguy cơ.
- Phát triển vắc xin và thuốc kháng vi rút: Giải trình tự gen đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển vắc xin và thuốc kháng vi rút. Giúp xác định các mục tiêu tiềm năng cho vắc xin và thuốc, cũng như đánh giá hiệu quả của chúng.

1.4.1. Quy trình giải trình tự gen

- Lấy mẫu bệnh phẩm: Mẫu bệnh phẩm thường là máu toàn phần, huyết tương hoặc huyết thanh của bệnh nhân.
- Tách chiết RNA: RNA của vi rút Dengue được tách từ mẫu bệnh phẩm.
- Sao chép ngược (RT-PCR): RNA được sao chép ngược thành cDNA.
- Giải trình tự gen: Trình tự nucleotide của cDNA được xác định bằng các kỹ thuật giải trình tự gen khác nhau (ví dụ: Sanger Sequencing, Next-generation Sequencing) ⁽¹⁸⁾.
- Phân tích dữ liệu: Dữ liệu giải trình tự gen được phân tích bằng các phần mềm chuyên dụng để xác định tít huyết thanh, đặc điểm di truyền của vi rút và các thông tin khác.

1.4.2. Ưu điểm của giải trình tự gen

- Độ chính xác cao: Giải trình tự gen cho phép xác định trình tự nucleotide của vi rút Dengue với độ chính xác rất cao.
- Thông tin chi tiết: Cung cấp thông tin chi tiết về vi rút Dengue, bao gồm tít huyết thanh, đặc điểm di truyền và các đột biến gen.
- Ứng dụng đa dạng: Có thể được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, từ chẩn đoán bệnh đến nghiên cứu dịch tễ học và phát triển vắc xin.

1.4.3. Nhược điểm của giải trình tự gen

- Chi phí cao: Giải trình tự gen là một kỹ thuật tốn kém.
- Đòi hỏi kỹ thuật cao: Yêu cầu đội ngũ kỹ thuật viên có chuyên môn và

kinh nghiệm.

- Thời gian thực hiện lâu: Quá trình giải trình tự gen có thể mất vài ngày hoặc thậm chí vài tuần.

1.5. Xét nghiệm khác

1.5.1. Các test dựa trên khuếch đại đẳng nhiệt

Một hình thức phát hiện vi rút Dengue bằng kỹ thuật sinh học phân tử khác là khuếch đại đẳng nhiệt RNA bộ gen của vi rút Dengue, trong đó, quá trình khuếch đại chỉ cần một mức nhiệt độ duy nhất. Ví dụ, ở các khu vực nông thôn, việc tiếp cận các xét nghiệm PCR trong phòng thí nghiệm có thể không khả thi. Các xét nghiệm dựa trên khuếch đại đẳng nhiệt không cần sử dụng máy luân nhiệt (thermocycler), do đó chi phí và độ phức tạp so với PCR có thể được giảm bớt. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có sản phẩm khuếch đại đẳng nhiệt nào được CDC phê duyệt để phát hiện vi rút Dengue. Mặc dù vậy, đã có một số nền tảng đang được phát triển sử dụng phương pháp khuếch đại đẳng nhiệt, bao gồm RT-LAMP (khuếch đại vòng lặp đẳng nhiệt có phiên mã ngược), RT-RPA (khuếch đại polymerase tái tổ hợp có phiên mã ngược) và NASBA (khuếch đại dựa trên trình tự axit nucleic).

1.5.2. Các công nghệ cảm biến tiên tiến mới gần đây dùng phát hiện nhiễm vi rút Dengue dạng POC (point of care)

Hiện nay, nhu cầu về các công nghệ chẩn đoán POC có chi phí thấp hơn và độ tin cậy cao, phù hợp với nhiều cơ sở y tế khác nhau. Thị trường mới nổi này đang có nhiều công nghệ tiềm năng để ứng dụng trong các bối cảnh như vậy. Các công nghệ như: cảm biến dựa trên phổ trở kháng điện hóa (EIS), cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), cảm biến dựa trên vi mảng (microarray), xét nghiệm dòng chảy trên giấy (paper-based lateral flow assays), “phòng thí nghiệm trên chip” (lab-on-chip - LOC) hiện đang được nghiên cứu nhằm phát triển thành công nghệ POC phục vụ cho sử dụng lâm sàng. Các hạt nano thường được kết hợp với những công nghệ này để tăng cường hiệu suất. Tuy chưa có sản phẩm nào trong số này được FDA cấp phép sử dụng lâm sàng để phát hiện vi rút Dengue, nhưng chúng có các đặc điểm cơ bản phù hợp để xem xét cho ứng dụng POC.

1.6. Ý nghĩa lâm sàng các kỹ thuật phát hiện nhiễm vi rút Dengue

Bảng 8.2. Ứng dụng trên lâm sàng các kỹ thuật xét nghiệm

Phiên giải	Kỹ thuật	Kết quả xét nghiệm	Bệnh phẩm
Khẳng định nhiễm vi rút Dengue	Nuôi cấy, phân lập vi rút	Nuôi cấy, phân lập vi rút dương tính	Huyết thanh giai đoạn cấp (1-5 ngày sau sốt) và mô giải phẫu bệnh
	Phát hiện đoạn gen đặc thù	Kết quả RT-PCR hoặc real-time RT-PCR dương tính	
	Phát hiện kháng nguyên	Kết quả kháng nguyên NS1 dương tính	Huyết thanh, huyết tương, máu toàn phần
		Kết quả hóa mô miễn dịch dương tính	Mô giải phẫu bệnh
Có thể nhiễm vi rút Dengue	Phát hiện IgM (chuyển đổi huyết thanh)	Mẫu lần 1 có IgM âm tính → mẫu lần 2 có IgM dương tính với mẫu lần 2	Huyết thanh lấy 2 lần (lần 1 trong giai đoạn cấp sau 1-5 ngày và lần 2 sau 5 đến 21 ngày)
	Phát hiện kháng thể IgG (chuyển đổi huyết thanh)	Mẫu lần 1 có IgG âm tính → mẫu lần 2 có IgG dương tính. Hoặc mẫu lần 2 có nồng độ IgG tăng 4 lần với mẫu lần 1	
	Phát hiện kháng thể IgM dương tính	IgM dương tính	Huyết thanh sau khởi phát 5 ngày
	Đo nồng độ hiệu giá kháng thể IgG	Xét nghiệm ELISA có nồng độ IgG cao hoặc xét nghiệm ức chế hồng cầu (HI), PRNT có hiệu giá ≥ 1280	

PHẦN I

PHẦN II

PHẦN III

PHẦN IV

2. Đảm bảo chất lượng xét nghiệm

Đảm bảo chất lượng phòng xét nghiệm là một quá trình quan trọng để đảm bảo chất lượng và độ tin cậy của kết quả xét nghiệm. Quá trình này bao gồm nhiều hoạt động được lên kế hoạch để đánh giá, theo dõi chất lượng, hiệu suất của phòng xét nghiệm, xác định các vấn đề tiềm ẩn và thực hiện các hành động khắc phục kịp thời.

Việc thực hiện đầy đủ và đúng cách các hoạt động đảm bảo chất lượng xét nghiệm giúp phòng xét nghiệm đạt được các tiêu chuẩn chất lượng cao, cung cấp kết quả xét nghiệm chính xác và tin cậy, góp phần quan trọng vào việc chẩn đoán và điều trị bệnh hiệu quả.

2.1. Đánh giá quy trình xét nghiệm

Các quy trình xét nghiệm trước khi được áp dụng cần được đánh giá xác định các thuộc tính.

2.1.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu

- Mục đích: Đánh giá khả năng của xét nghiệm trong việc phát hiện đúng mẫu bệnh (độ nhạy) và loại trừ đúng mẫu (độ đặc hiệu).
- Phương pháp: Sử dụng các mẫu bệnh phẩm đã biết rõ mẫu âm tính, dương tính để tính toán độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.
- Đánh giá: So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu với các tiêu chuẩn cho phép.

2.1.2. Giới hạn phát hiện

- Mục đích: Xác định nồng độ thấp nhất của chất cần đo mà xét nghiệm có thể phát hiện được.
- Phương pháp: Sử dụng các mẫu bệnh phẩm có nồng độ chất cần đo giảm dần để xác định giới hạn phát hiện.
- Đánh giá: So sánh giới hạn phát hiện với các tiêu chuẩn cho phép.

2.1.3. Độ tuyến tính

- Mục đích: Đánh giá mối quan hệ giữa nồng độ chất cần đo và kết quả xét nghiệm.
- Phương pháp: Sử dụng các mẫu bệnh phẩm có nồng độ chất cần đo khác nhau để xây dựng đường cong tuyến tính.
- Đánh giá: Đánh giá độ tuyến tính của đường cong.

2.1.4. Độ ổn định

- Mục đích: Đánh giá sự ổn định của các thuốc thử và vật liệu xét nghiệm theo thời gian.
- Phương pháp: Theo dõi chất lượng của thuốc thử và vật liệu xét nghiệm trong quá trình sử dụng và bảo quản.
- Đánh giá: So sánh chất lượng của thuốc thử và vật liệu xét nghiệm với các tiêu chuẩn cho phép.

Công việc của kỹ thuật viên xét nghiệm trong phòng thí nghiệm đòi hỏi sự chính xác, cẩn thận và tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình. Dưới đây là những lưu ý quan trọng dành cho kỹ thuật viên khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán.

2.2. Nội kiểm tra chất lượng (Internal Quality Control - IQC)

- Mục đích: Đánh giá chất lượng của các xét nghiệm được thực hiện trong phòng xét nghiệm hàng ngày.
- Nguyên lý: Sử dụng các mẫu kiểm tra chất lượng đã biết trước giá trị (mẫu chứng dương) để kiểm tra độ chính xác và độ lặp lại của xét nghiệm.
- Tần suất: Thực hiện song song khi thực hiện xét nghiệm hoặc theo quy định quy trình áp dụng của từng xét nghiệm.
- Đánh giá: So sánh kết quả xét nghiệm với giá trị đã biết của mẫu chứng. Nếu kết quả nằm ngoài phạm vi cho phép, cần tìm hiểu nguyên nhân và khắc phục sự cố.

2.3. Ngoại kiểm tra chất lượng (External Quality Assessment - EQA)

- Mục đích: So sánh chất lượng xét nghiệm của phòng xét nghiệm với các phòng xét nghiệm khác (liên phòng thí nghiệm) trong cùng khu vực hoặc trong cùng một quốc gia.
- Nguyên lý: Nhận các mẫu kiểm tra chất lượng từ một tổ chức ngoại kiểm trong nước hoặc tham gia chương trình ngoại kiểm quốc tế theo khu vực.
- Tần suất: Theo quy định của tổ chức ngoại kiểm tra, thường là hàng tháng hoặc hàng quý hay theo năm.

3. Các lưu ý khi thực hiện xét nghiệm

3.1. Trước xét nghiệm

- Kiểm tra kỹ thuật: Đảm bảo nắm vững quy trình xét nghiệm, nguyên lý hoạt động của máy móc, thiết bị và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả.
- Chuẩn bị vật liệu: Kiểm tra đầy đủ các vật liệu cần thiết cho xét nghiệm (mẫu bệnh phẩm, thuốc thử, dụng cụ...) và đảm bảo chúng còn hạn sử dụng.
- Vệ sinh: Vệ sinh tay sạch sẽ và mang đồ bảo hộ cá nhân (áo choàng, găng tay, khẩu trang...) để đảm bảo an toàn cho bản thân và tránh lây nhiễm.
- Kiểm tra máy móc: Đảm bảo máy móc, thiết bị hoạt động tốt, đã được hiệu chuẩn và bảo trì định kỳ.

3.2. Trong xét nghiệm

Xử lý mẫu bệnh phẩm:

- Xác định chính xác thông tin bệnh nhân trên mẫu bệnh phẩm.
- Thực hiện đúng quy trình lấy mẫu và xử lý mẫu (ly tâm, pha loãng...).
- Bảo quản mẫu đúng cách theo quy định.

Thực hiện xét nghiệm:

- Tuân thủ nghiêm ngặt quy trình xét nghiệm.
- Sử dụng đúng loại thuốc thử và vật liệu xét nghiệm.
- Đảm bảo độ chính xác và độ lặp lại của xét nghiệm.
- Ghi chép đầy đủ và chính xác các thông tin về quá trình xét nghiệm (thời gian, nhiệt độ, kết quả...).

Kiểm soát chất lượng:

- Thực hiện nội kiểm tra chất lượng (IQC) và ngoại kiểm tra chất lượng (EQA) để đảm bảo chất lượng xét nghiệm.
- Theo dõi các chỉ số kiểm tra chất lượng và xử lý các vấn đề phát sinh.

3.3. Sau xét nghiệm

Đọc kết quả:

- Đọc kết quả xét nghiệm một cách cẩn thận và chính xác.
- Kiểm tra lại kết quả để đảm bảo không có sai sót.

Báo cáo kết quả:

- Báo cáo kết quả xét nghiệm cho bác sĩ hoặc người có thẩm quyền.
- Giải thích rõ ràng các kết quả bất thường (nếu có).

Vệ sinh:

- Vệ sinh sạch sẽ khu vực làm việc, dụng cụ và thiết bị.
- Xử lý chất thải y tế đúng quy định.

Lưu trữ: Lưu trữ kết quả xét nghiệm và các thông tin liên quan theo quy định.

3.4. Các lưu ý khác

An toàn:

- Tuân thủ các quy định về an toàn trong phòng thí nghiệm (ví dụ: an toàn sinh học, an toàn hóa chất...).
- Xử lý các sự cố và tai nạn (nếu có) theo quy định.

Đạo đức nghề nghiệp:

- Trung thực, khách quan và bảo mật thông tin bệnh nhân.
- Không ngừng học hỏi, nâng cao kiến thức và kỹ năng chuyên môn.

Giao tiếp:

- Giao tiếp tốt với đồng nghiệp, bác sĩ và bệnh nhân.
- Giải thích rõ ràng các vấn đề liên quan đến xét nghiệm cho bệnh nhân (nếu được yêu cầu).

3.5. Tuân thủ quy định

- Pháp lý: Tuân thủ các quy định của pháp luật về hoạt động xét nghiệm.
- Chuyên môn: Tuân thủ các hướng dẫn, quy trình chuyên môn của Bộ Y tế và các tổ chức uy tín khác.

Tài liệu tham khảo

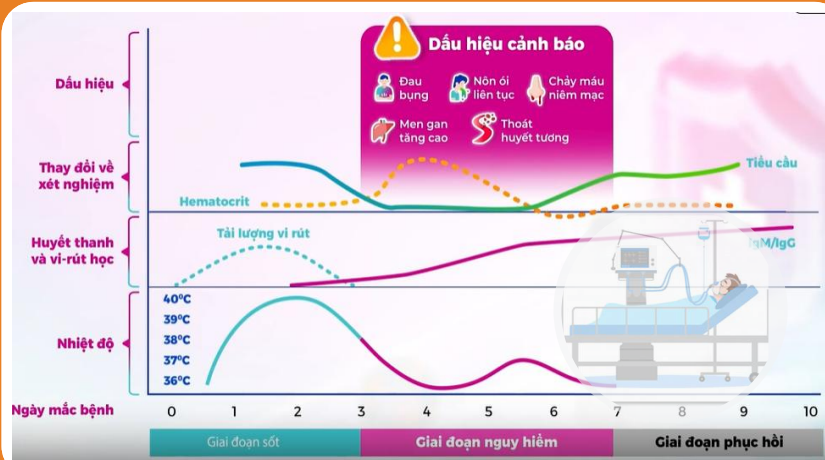
1. Chang SF, Yang CF, Hsu TC, Su CL, Lin CC, Shu PY. Laboratory-Based Surveillance and Molecular Characterization of Dengue Viruses in Taiwan, 2014. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(4):804-11.
2. Martin NC, Pardo J, Simmons M, Tjaden JA, Widjaja S, Marovich MA, et al. An immunocytometric assay based on dengue infection via DC-SIGN permits rapid measurement of anti-dengue neutralizing antibodies. *J Virol Methods.* 2006;134(1-2):74-85.
3. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Research.* 2023;324:199018.
4. Nguyễn Thị Thu Thủy LTQM, Đặng Thị Dinh, Phạm Hoài Linh Ly, Nguyễn Ngọc Linh, Vũ Trọng Dược. Khả năng phát hiện nhiễm vi rút Dengue bằng các xét nghiệm đang áp dụng tại Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương. *Tạp chí Y học Dự phòng.* 2015;8(XXV).
5. WHO. Laboratory testing for Zika virus infection. 2016 23 March.
6. Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to Dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):376-81.
7. Yow KS, Aik J, Tan EY, Ng LC, Lai YL. Rapid diagnostic tests for the detection of recent dengue infections: An evaluation of six kits on clinical specimens. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249602.
8. Ahmed NH, Broor S. Comparison of NS1 antigen detection ELISA, real time RT-PCR and virus isolation for rapid diagnosis of dengue infection in acute phase. *J Vector Borne Dis.* 2014;51(3):194-9.
9. Vorndam V, Beltran M. Enzyme-linked immunosorbent assay-format microneutralization test for dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(2):208-12.
10. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480-96.
11. Botros BA, Watts DM, Soliman AK, Salib AW, Moussa MI, Mursal H, et al. Serological evidence of dengue fever among refugees, Hargeysa, Somalia. *J Med Virol.* 1989;29(2):79-81.
12. Rodhain F, Gonzalez JP, Mercier E, Helynck B, Larouze B, Hannoun C. Arbovirus infections and viral haemorrhagic fevers in Uganda: a serological survey in Karamoja district, 1984. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989;83(6):851-4.
13. Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2005;43(10):4977-83.
14. Mishra B, Sharma M, Pujhari SK, Appannanavar SB, Ratho RK. Clinical applicability of single-tube multiplex reverse-transcriptase PCR in dengue virus diagnosis and serotyping. *J Clin Lab Anal.* 2011;25(2):76-8.
15. WHO. Comprehensive Guideline For Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. 2011. p. 1-93.

16. Kar M, Nisheetha A, Kumar A, Jagtap S, Shinde J, Singla M, et al. Isolation and molecular characterization of dengue virus clinical isolates from pediatric patients in New Delhi. *Int J Infect Dis.* 2019;84S:S25-S33.
17. Huynh TP, Tran L, Nguyen QH, Bui TC, Khozy S, Morsy S, et al. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of dengue virus in Southern Vietnam during 2014-2015. *MedPharmRes.* 2022;6(3):1-9.
18. Ko HY, Salem GM, Chang GJ, Chao DY. Application of Next-Generation Sequencing to Reveal How Evolutionary Dynamics of Viral Population Shape Dengue Epidemiology. *Front Microbiol.* 2020;11:1371.

PHẦN III

LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHỦ TRÌ PHẦN III:
GS. TS. BS. NGUYỄN VĂN KÍNH
GS. TS. BS. TRẦN MINH ĐIỂN



CHƯƠNG 9. BỆNH CẢNH LÂM SÀNG TRONG BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 10. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 11. BỆNH LÝ HỌC TRONG NHIỄM TRÙNG VI RÚT DENGUE

Vào thập kỷ 80 của thế kỷ thứ 18, một bệnh cảnh lâm sàng được mô tả giống bệnh sốt xuất huyết dengue (SXHD) ngày nay, đã được báo cáo tại Philadelphia - Hoa Kỳ và được ghi nhận là bằng chứng sớm nhất về bệnh SXHD bằng tiếng Anh⁽¹⁾. Tiếp những năm sau đó, bệnh cũng được báo cáo tại Batavia (Indonesia - châu Á) và Cairo (Ai Cập - châu Phi)^(2, 3). Trong thế kỷ thứ 19 và những thập kỷ đầu của thế kỷ 20, nhiều vụ dịch giống SXHD đã được ghi nhận trên toàn cầu, ở các vùng khí hậu nhiệt đới, cận nhiệt đới và một số khu vực có khí hậu ôn đới. Nói chung, trong suốt giai đoạn này, bệnh SXHD chưa được quan tâm một cách thỏa đáng do bệnh có xu hướng lành tính, trừ một vài trường hợp có liên quan với xuất huyết nặng^(1, 2, 4). Sau Chiến tranh Thế giới thứ hai, một loạt vụ dịch do 4 típ vi rút Dengue (DENV) xuất hiện tại các nước thuộc khu vực Đông Nam Á, như Philippines, Thái Lan với nhiều trường hợp diễn biến phức tạp, có bệnh cảnh sốc suy tuần hoàn và tử vong^(2, 5). Trong những năm tiếp theo, SXHD tiếp tục được ghi nhận tại các quốc gia vùng Tây Nam Á, rồi châu Mỹ và châu Đại Dương, với sự tăng nhanh về số trường hợp bệnh và mức độ nặng, dẫn đến sự bùng nổ dịch bệnh SXHD trên toàn cầu^(6, 7). Đặc biệt, dịch bệnh đã ảnh hưởng nặng nề đến nhiều khu vực thuộc châu Mỹ, Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương và trở thành nguyên nhân hàng đầu về nhập viện và tử vong ở trẻ em và người lớn tại các khu vực này^(7, 8).

Trước các nguy cơ ngày càng tăng của dịch bệnh SXHD, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG/WHO) đã ban hành các tài liệu hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh SXHD lần đầu tiên vào năm 1986 và lần thứ hai vào năm 1997^(5, 9). Cũng như tình trạng nhiễm các vi rút khác, bệnh cảnh do vi rút DENV rất đa dạng, từ không triệu chứng đến mức độ nặng như hội chứng sốc (DEN Shock Syndrom - DSS) và có thể dẫn đến tử vong. Các biểu hiện lâm sàng trong nhiễm DENV được cho là liên quan với nhiều yếu tố, như chủng DENV mắc phải, số lần người bệnh nhiễm DENV, thứ tự các típ DENV bị lây nhiễm, hoặc các yếu tố của vật chủ như tuổi tác, tình trạng miễn dịch...^(1, 4, 6, 7, 10). Để phát hiện và điều trị kịp thời, TCYTTG khuyến cáo phân loại bệnh SXHD trên lâm sàng thành các thể không xác định, sốt Dengue (Dengue Fever - DF) và SXHD (Dengue Hemorrhagic Fever - DHF). Thể bệnh SXHD tiếp tục được chia thành 4 độ (từ độ I đến độ IV)^(5, 6). Tuy nhiên, sau nhiều năm áp dụng, nhiều ý kiến phản hồi cách phân loại trên có phần phức tạp, trên thực hành đôi khi khó áp dụng, đặc biệt ở những nơi nguồn lực hạn chế⁽¹¹⁻¹³⁾, dẫn đến yêu cầu xem xét lại. Năm 2009, TCYTTG đã đề xuất một hướng dẫn chẩn đoán và điều trị mới⁽⁷⁾. Dù vậy, vẫn có một số ý kiến cho rằng hướng dẫn mới có phần khái quát, tiêu chuẩn chẩn đoán SXHD nặng quá rộng và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh sử dụng một số dấu hiệu cảnh báo không đặc hiệu. Ngoài ra, các tiêu chuẩn xác định SXHD nặng được cho là còn thiếu (ngoại trừ ngưỡng của ALT và AST)⁽¹¹⁾. Hiện nay, tài liệu hướng dẫn chẩn đoán và điều trị SXHD của TCYTTG, ban hành năm 2009, đang được áp dụng trên toàn cầu và tại Việt Nam⁽¹⁴⁾.

Tài liệu tham khảo

1. Stephen J. Thomas, Timothy P. Endy, Alan L. Rothman, al e. Flaviviruses, chapter 155, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Inc; 2015.
2. Duane J. Gubler GGC. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. Emerg Infect Dis. 1995;1(2):55-7.
3. Kaifa Wei, Li Y. Global evolutionary history and spatio-temporal dynamics of dengue virus type 2. Sci Rep. 2017;7:45505.
4. World Health Organization, Asia ROFS-E. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. 2011.
5. Organization WH. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, and control, Geneva Albany, NY: World Health Organization; WHO Publications Center USA, distributor. vii, 58 p. 1986.
6. Organization WH. Dengue haemorrhagic fever diagnosis, treatment, prevention and control. Second edition, Geneva 1997.
7. Organization WH. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, New edition, Geneva, Switzerland. 2009.
8. Organization WH. Handbook for clinical management of dengue. Geneva, Switzerland 2012.
9. WHO. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2nd edition Geneva: World Health Organization. 1997.
10. James Whitehorn, Sonya Hubbard, Katherine L. Anders, al e. Dengue Pathogenesis: Host Factors. In: Duane J. Gubler EEO, Subhash Vasudevan, Jeremy Farrar, editor. Dengue and dengue hemorrhagic fever. 1. 2nd ed. Printed and bound in the UK: CPI Group Ltd, Croydon, CR0 4YY; 2014. p. 214- 28.
11. Tyler M. Sharp, Janice Perez-Padilla, Waterman SH. Dengue 2017 [updated Page last updated: May 31, 2017].
12. Alaka K Deshpande, Shamshersingh G Chauhan, Ankita Sood. Dengue: a review. MGM J Med Sci,. 2016;3(1):26-33.
13. Bandyopadhyay S LL, Kroeger A Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. Trop Med Int Health. 2006;11(8):1238-55.
14. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue. Ban hành kèm theo Quyết định số 458/QĐ-BYT ngày 16 tháng 02 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế. 2011.

CHƯƠNG 9. BỆNH CẢNH LÂM SÀNG TRONG BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hùng, PGS. TS. Đỗ Duy Cường

Chương sách này tập trung trình bày các diễn biến lâm sàng bệnh SXHD, phân độ lâm sàng theo mức độ nặng, các thể lâm sàng và các cơ quan thường gặp bị tổn thương trong bệnh SXHD.

1. Diễn biến lâm sàng bệnh sốt xuất huyết dengue

Trong nhiễm trùng các tip vi rút Dengue (DENV), khoảng 40 - 80% các trường hợp nhiễm DENV không có biểu hiện lâm sàng. Trong những trường hợp có biểu hiện lâm sàng, bệnh được biểu hiện từ mức độ sốt không đặc hiệu, đến các bệnh cảnh điển hình. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, trong một vụ dịch các trường hợp nhiễm trùng DENV phát triển thành bệnh SXHD nặng chỉ chiếm dưới 5%, được đặc trưng bởi thoát huyết tương, xuất huyết, có thể dẫn đến sốc SXHD giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn đông máu và suy đa tạng ^(1, 2).

Bệnh cảnh lâm sàng SXHD khởi phát sau thời gian ủ bệnh khoảng 5 - 7 ngày (dao động từ 3 - 10 ngày) ⁽¹⁾. Bệnh SXHD thường khởi phát đột ngột và diễn biến qua ba giai đoạn: Giai đoạn sốt, giai đoạn nguy hiểm và giai đoạn hồi phục. Việc phát hiện sớm ca bệnh, đánh giá đúng diễn biến lâm sàng từng giai đoạn bệnh sẽ góp phần chẩn đoán, điều trị kịp thời và cứu sống người bệnh ^(2, 3) (Hình 10.1).

1.1. Giai đoạn sốt

Giai đoạn sốt kéo dài từ 2 - 7 ngày. Người bệnh thường đột ngột sốt cao (39 - 40°C) và có các biểu hiện kèm theo, như da vùng mặt và toàn thân ửng đỏ, các biểu hiện đau tại các cơ, đau khớp, đau sau hốc mắt, đau đầu, chán ăn, buồn nôn và nôn. Một số người bệnh có đau họng, xung huyết vùng hầu và xung huyết kết mạc. Các biểu hiện ho, đau họng, chảy nước mũi đôi khi được ghi nhận, nhưng ít gặp hơn so với nhiễm các vi rút khác. Nhiệt độ có thể tăng cao 40 - 41°C, trong những ngày đầu của bệnh và ở một số trẻ nhạy cảm xảy ra co giật do sốt cao ^(1, 2).

Trong giai đoạn này, nếu nghiệm pháp dây thắt dương tính làm tăng khả năng chẩn đoán nhiễm vi rút Dengue. Ở một số người bệnh có thể xuất hiện các chấm, nốt xuất huyết ở dưới da, hoặc chảy máu chân răng, hoặc chảy máu mũi và chảy máu nơi tiêm chích. Mặc dù không thường gặp, nhưng có thể có xuất huyết tiêu hóa, hoặc xuất huyết âm đạo nặng (ở phụ nữ tuổi sinh đẻ). Gan có thể to và đau sau vài ngày có sốt.

Bất thường sớm nhất trong xét nghiệm công thức máu là giảm liên tục số lượng bạch cầu, giúp cảnh báo nguy cơ người bệnh nhiễm DENV; Chỉ số Hematocrit (Hct) và số lượng tiểu cầu vẫn ở trong giới hạn bình thường, đôi khi số lượng tiểu cầu bắt đầu giảm (nhưng còn trên 100.000/mm³); Thường có tăng men gan (aspartate aminotransferase [AST]/ alanine aminotransferase [ALT]) ⁽²⁾.

1.2. Giai đoạn nguy hiểm

Giai đoạn nguy hiểm thường xảy ra từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 7 của sốt. Giai đoạn này kéo dài từ 24 - 48 giờ và là giai đoạn quan trọng nhất trong quá trình diễn biến của bệnh. Trong đa số các trường hợp, các biểu hiện trên lâm sàng sẽ cải thiện dần sau khi hết sốt. Tuy nhiên, ở một số người bệnh có hiện tượng thoát huyết tương nặng do tăng tính thấm thành mạch, có thể diễn tiến đến suy tuần hoàn và sốc SXHD, nếu không được bù dịch kịp thời. Trên những người bệnh này thường xuất hiện các dấu hiệu cảnh báo.

Các dấu hiệu cảnh báo thường xuất hiện trước các biểu hiện của sốc SXHD, xảy ra giữa ngày thứ 4 - 7 của bệnh. Nôn ói nhiều lần và đau bụng có xu hướng tăng, là những dấu chỉ điểm sớm của tình trạng thất thoát huyết tương và thường diễn tiến xấu hơn khi người bệnh có sốc SXHD. Ở người bệnh có thể xuất hiện tình trạng vật vã, hoặc li bì, nhưng thường vẫn tỉnh táo. Các biểu hiện xuất huyết niêm mạc tự phát, như chảy máu chân răng, mũi, nôn ra máu, đi ngoài phân đen hoặc có máu, xuất huyết âm đạo hoặc tiểu máu; hoặc chảy máu tại các vị trí tiêm truyền là những biểu hiện xuất huyết quan trọng. Gan to, đau thường được ghi nhận. Tràn dịch màng phổi, màng bụng được phát hiện trên siêu âm hoặc X-quang. Các tình trạng số lượng tiểu cầu giảm nhanh và liên tục, hematocrit tăng trên ngưỡng cơ bản là những dấu hiệu sớm nhất của tình trạng thoát huyết tương⁽¹⁻³⁾.

Một khi xuất hiện một, hoặc nhiều dấu hiệu cảnh báo, người bệnh cần được nhập viện để được chăm sóc, theo dõi và xử trí thích hợp. Nói chung, các trường hợp SXHD có dấu hiệu cảnh báo, sau khi được bù dịch phù hợp sẽ hồi phục, tuy nhiên một số người bệnh có thể diễn tiến xấu hơn và chuyển sang SXHD nặng⁽²⁾. Những trường hợp có tình trạng thoát huyết tương nặng, sẽ dẫn đến bệnh cảnh sốc SXHD với các biểu hiện vật vã, bứt rứt hoặc li bì, lạnh đầu chi, mạch nhanh nhỏ, huyết áp kẹt (hiệu số huyết áp tối đa và tối thiểu ≤ 20 mmHg) hoặc tụt huyết áp, không đo được huyết áp, mạch không bắt được, da lạnh, nổi vân tím, tiểu ít. Các biểu hiện xuất huyết cũng nổi bật trong giai đoạn này, như: Xuất huyết dưới da (chấm xuất huyết, mảng bầm tím); xuất huyết niêm mạc (chảy máu chân răng, chảy máu mũi, nôn ra máu, tiêu phân đen, xuất huyết âm đạo, tiểu máu). Một số trường hợp có các biểu hiện xuất huyết nặng, như chảy máu mũi nặng (cần phải can thiệp nhét bấc, hoặc gạc để cầm máu), xuất huyết âm đạo nặng, xuất huyết lan rộng trong cơ và phần mềm, xuất huyết đường tiêu hóa và nội tạng (phổi, não, gan, lách, thận) và tình trạng sốc SXHD thường xảy ra, số lượng tiểu cầu giảm, thiếu oxy mô và toan chuyển hóa. Nếu không được điều trị kịp thời, bệnh tiến triển dẫn đến suy đa tạng và đông máu nội mạch lan tỏa (DIC). Đã có những báo cáo về tình trạng xuất huyết nặng xảy ra ở người bệnh dùng các thuốc kháng viêm, như acetylsalicylic acid (aspirin), ibuprofen hoặc dùng corticoid, tiền sử loét dạ dày - tá tràng, viêm gan mạn. Các biểu hiện suy tạng trên những người bệnh SXHD có thể gặp, như tổn thương gan nặng/suy gan cấp; tổn thương thận/suy thận cấp; rối loạn tri giác (SXHD thể não); viêm cơ tim, suy tim, hoặc suy chức

năng các cơ quan khác. Cần lưu ý, những biểu hiện nặng có thể xảy ra ở người bệnh có, hoặc không có sốc SXHD do thoát huyết tương.

Về cận lâm sàng: Các biểu hiện thường gặp là tình trạng cô đặc máu, khi hematocrit (Hct) tăng > 20% so với giá trị ban đầu của người bệnh, hoặc so với giá trị trung bình của quần thể dân số ở cùng lứa tuổi; số lượng tiểu cầu giảm (< 100.000/mm³); men gan AST, ALT thường tăng; các chỉ số đông máu rối loạn trong những trường hợp bệnh nặng. Siêu âm hoặc X-quang có thể phát hiện tràn dịch màng bụng, màng phổi, hình ảnh dày thành túi mật trên siêu âm ^(1, 2).

1.3. Giai đoạn hồi phục

Giai đoạn hồi phục thường vào ngày thứ 7 - 10 của bệnh. Khi người bệnh qua được giai đoạn nguy hiểm, có hiện tượng tái hấp thu dần dịch mô kẽ trong 48 - 72 giờ tiếp theo. Người bệnh hết sốt, toàn trạng tốt lên, thèm ăn, huyết động ổn định và tiểu nhiều; phát ban hồi phục, có thể có ngứa ngoài da. Một số trường hợp có nhịp tim chậm, không đều. Có thể có tình trạng suy hô hấp do tràn dịch màng phổi, dịch ổ bụng nhiều; phù phổi cấp hoặc suy tim xung huyết có thể xảy ra trong giai đoạn nguy hiểm và/hoặc trong giai đoạn hồi phục do truyền dịch quá nhiều.

Xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy Hct trở về bình thường, hoặc có thể thấp hơn do hiện tượng dịch được tái hấp thu trở lại. Số lượng bạch cầu máu trở về ngưỡng bình thường sớm sau giai đoạn hạ sốt. Số lượng tiểu cầu dần trở về bình thường, nhưng thường muộn hơn so với số lượng bạch cầu. Hầu hết các trường hợp men AST, ALT giảm về ngưỡng bình thường ⁽¹⁻³⁾.

2. Phân loại lâm sàng sốt xuất huyết dengue theo mức độ nặng

Trong hệ thống phân loại ban đầu (1986, 1997), bệnh SXHD được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phân loại thành các thể bệnh, sốt Dengue (Dengue Fever - DF), SXHD có xuất huyết (Dengue Haemorrhagic Fever - DHF) và sốc SXHD (Dengue Shock Syndrome - DSS). Phân loại này của WHO nhằm nhấn mạnh sự cần thiết hồi sức thể tích tuần hoàn khi người bệnh sốc SXHD. Tuy nhiên, hệ thống phân loại này có nhiều mối quan ngại về tính khả thi và sự phức tạp, đặc biệt trong bối cảnh bệnh SXHD đang mở rộng về mặt địa lý. Từ kết quả một nghiên cứu đa trung tâm, quy mô lớn và đánh giá có hệ thống trên nhiều quốc gia lưu hành bệnh, WHO đã thông qua một hệ thống phân loại sửa đổi vào năm 2009. Hệ thống phân loại mới thừa nhận SXHD là một thực thể bệnh duy nhất, nhưng có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, diễn biến và kết cục khó dự đoán trước. Theo đó, bệnh SXHD được phân loại dựa trên mức độ nặng của tình trạng lâm sàng, là sốt xuất huyết hoặc sốt xuất huyết nặng, không cần dựa vào ngưỡng các chỉ số xét nghiệm cụ thể, như số lượng tiểu cầu hay mức độ cô đặc máu ⁽³⁻⁵⁾. Theo phân loại lâm sàng của WHO năm 2009, bệnh SXHD được phân loại là SXHD không nặng (gồm cả SXHD có dấu hiệu cảnh báo) và SXHD nặng ⁽³⁾. Phân độ lâm sàng này đã được áp dụng trong các Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị SXHD của Bộ Y tế Việt Nam các năm 2011, 2019, và cập nhật mới nhất năm 2023 ⁽⁶⁾, như sau:

2.1. Sốt xuất huyết dengue

Người bệnh đang sinh sống, hoặc vào vùng dịch, có sốt ≤ 7 ngày và có hai trong các dấu hiệu sau:

- 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.

2.2. Sốt xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo

Là những người bệnh được chẩn đoán SXHD và có ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- 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, ỉa phân đen hoặc có máu, xuất huyết âm đạo hoặc tiểu máu.
- Gan to > 2 cm dưới bờ sườn.
- Tiểu ít.
- Hct tăng kèm tiểu cầu giảm nhanh.
- $AST/ALT \geq 400$ U/L.
- Tràn dịch màng phổi, màng bụng trên siêu âm hoặc X-quang.

2.3. Sốt xuất huyết dengue nặng

Là những người bệnh được chẩn đoán SXHD và có ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- Thoát huyết tương nặng dẫn tới:
 - + Sốc SXHD, sốc SXHD nặng.
 - + Ứ dịch, biểu hiện suy hô hấp.
- Xuất huyết nặng.
- Suy các tạng:
 - + Gan: AST hoặc $ALT \geq 1000$ U/L.
 - + Thần kinh trung ương: Rối loạn ý thức.
 - + Tim và các cơ quan khác.

Trong quá trình diễn biến, bệnh có thể chuyển từ mức độ nhẹ sang mức độ nặng, vì vậy khi thăm khám cần phân loại lâm sàng để tiên lượng bệnh và có kế hoạch xử trí thích hợp ^(2, 3, 6).

3. Một số yếu tố liên quan đến sốt xuất huyết dengue nặng

3.1. Tuổi của người bệnh

Tuổi của người bệnh có ảnh hưởng rõ rệt đến biểu hiện lâm sàng và nguy cơ SXHD nặng. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra giữa các nhóm tuổi và xác suất tiến triển SXHD có mối quan hệ chặt chẽ. Tại các vùng dịch bệnh lưu hành lâu năm (như Đông Nam Á), SXHD gặp chủ yếu ở trẻ em, nhưng điều này đang thay đổi dần trong những thập kỷ gần đây.

Trẻ nhũ nhi (< 1 tuổi): Trẻ dưới 12 tháng có thể bị SXHD nặng ngay từ lần nhiễm đầu tiên, do hiện tượng kháng thể mẹ truyền qua nhau thai (kháng thể thụ động) ở dưới mức bảo vệ, điều này dẫn đến hiện tượng đáp ứng miễn dịch “Tăng cường nhiễm trùng phụ thuộc kháng thể” (antibody-dependent enhancement, ADE) ⁽⁷⁾. Tại các quốc gia DENV lưu hành (như Việt Nam, Thái Lan) có một tỉ lệ đáng kể trẻ nhũ nhi SXHD ở nhóm tuổi từ 6 - 12 tháng tuổi nhập viện, mặc dù ở nhóm tuổi này thường là nhiễm DENV tiên phát (nhiễm DENV lần đầu) và trẻ chưa có đáp ứng miễn dịch chủ động ^(7, 8). Các số liệu thống kê tại một số bệnh viện nhi ở Đông Nam Á đã cho thấy, SXHD nặng ở trẻ nhũ nhi thường đạt đỉnh điểm khoảng 8 - 9 tháng tuổi, sau đó giảm thấp ở lứa 1 - 3 tuổi ⁽⁷⁾. Như vậy, trẻ sơ sinh và nhũ nhi là nhóm tuổi đặc biệt, có nguy cơ sốc SXHD do kháng thể được truyền từ mẹ và giảm tạm thời sau 1 tuổi, do bản thân trẻ trước đó chưa từng nhiễm DENV.

Trẻ ở lứa tuổi mẫu giáo (1 - 5 tuổi): Ở nhóm tuổi này nguy cơ SXHD nặng thấp hơn so với nhóm trẻ lớn hơn. Nhiều trẻ 1 - 3 tuổi sống tại vùng dịch, mới nhiễm DENV lần đầu tiên, vì vậy các trường hợp biểu hiện lâm sàng của SXHD ít gặp. Tuy nhiên, ở lứa tuổi 4 - 5 tuổi bắt đầu vào độ tuổi học đường, khả năng phơi nhiễm DENV tăng dần; nếu trẻ từng nhiễm một típ DENV trước đó, có thể mắc SXHD nặng ở lần nhiễm thứ hai. Số liệu lịch sử (1978 - 1992) tại miền Nam Việt Nam cho thấy, ở nhóm 5 - 6 tuổi có tỉ lệ mắc SXHD cao nhất, trong khi lứa tuổi 1 - 4 gặp tương đối ít ca nặng ⁽⁹⁾. Hiện tượng “khoảng trống 3 năm” cũng được ghi nhận: Sau đỉnh SXHD ở trẻ nhũ nhi, hầu như không có ca nặng ở nhóm trẻ 1 - 3 tuổi, cho đến khi trẻ lớn hơn ⁽⁷⁾. Do đó, nhóm 1 - 5 tuổi tuy có thể mắc DENV nhiều, nhưng tỉ lệ nặng vẫn thấp hơn lứa tuổi 6 - 15 tuổi.

Trẻ lớn và thanh thiếu niên (6 - 15 tuổi): Đây là lứa tuổi có nguy cơ cao nhất với SXHD nặng ở các nước có dịch lưu hành. Trong khu vực đang lưu hành đồng thời nhiều típ DENV, hầu hết trẻ em đã nhiễm DENV ít nhất một lần trước 10 tuổi. Vì vậy, từ lần nhiễm thứ hai (hoặc thứ ba) ở lứa tuổi tiểu học và trung học thường dẫn đến tỉ lệ SXHD nặng cao nhất. Tại miền Nam Việt Nam trước những năm 2000, trên 90% trường hợp SXHD nặng xảy ra ở trẻ dưới 15 tuổi ⁽⁹⁾. Giai đoạn 1998 - 1999, khoảng 90% tổng số ca sốt Dengue và SXHD cũng thuộc nhóm dưới 15 tuổi. Nghiên cứu hồi cứu giai đoạn 2000 - 2015, tại 19 tỉnh/Thành phố phía Nam cho thấy, dù độ tuổi trung bình của người bệnh SXHD đang tăng dần, đa số bệnh nhân

SXHD nặng vẫn tập trung ở nhóm 5-9 tuổi và 10-14 tuổi⁽⁹⁾. Trẻ em, đặc biệt ở lứa 6 - 15 tuổi dễ tiến triển thành SXHD/Sốc SXHD hơn so với người lớn. Lý do chính được chấp nhận rộng rãi là nhiễm trùng thứ phát với các típ DENV khác và đã gây đáp ứng miễn dịch tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE) ở lứa tuổi này. Ngoài ra, cơ địa trẻ em thường phản ứng mạnh dẫn đến thoát huyết tương nặng hơn.

Người lớn (≥ 16 tuổi): Ở các nước Đông Nam Á trước đây, người lớn hiếm khi bị SXHD nặng, do hầu hết đã nhiễm DENV từ nhỏ và có miễn dịch một phần. Tuy nhiên, những năm gần đây, tỉ lệ mắc SXHD ở người lớn tăng đáng kể, liên quan với nhiều yếu tố (như sự di cư, đô thị hóa... hoặc tình trạng miễn dịch nền thay đổi)^(9, 10). Tại Việt Nam, các số liệu ghi nhận độ tuổi mắc trung bình tăng $\sim 0,33$ tuổi mỗi năm trong giai đoạn 2000-2015⁽⁹⁾. Xu hướng tương tự cũng quan sát thấy ở Thái Lan, Indonesia - độ tuổi mắc DENV đang dịch chuyển lên nhóm vị thành niên và người trưởng thành⁽⁹⁾. Mặc dù vậy, so với trẻ em, người lớn khỏe mạnh thường ít tiến triển đến sốc SXHD hơn. Người lớn mắc SXHD lần đầu đa phần chỉ sốt nhẹ, ngay cả nhiễm trùng thứ phát ở lứa tuổi thanh niên cũng ít nguy hiểm hơn so với ở trẻ nhỏ, có thể do sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch và các đặc điểm sinh học của cơ thể. Tuy nhiên, trên bình diện toàn cầu, các trường hợp SXHD nặng ở người lớn đang có xu hướng tăng. Tại Colombia và một số nước Mỹ La Tinh, mặc dù tỉ lệ mắc ở trẻ em đang tăng, nhưng người lớn vẫn đóng góp đáng kể số ca SXHD và nhập viện⁽¹⁰⁾. Đặc biệt hơn nữa, người cao tuổi và người có bệnh nền là nhóm dân số có nguy cơ tử vong cao khi mắc SXHD: Theo số liệu thống kê tại Mexico, tuổi càng cao nguy cơ tử vong càng tăng (mỗi năm tuổi tăng kèm nguy cơ tử vong tăng $\sim 2\%$)⁽¹¹⁾. CDC Hoa Kỳ cũng cảnh báo người ≥ 65 tuổi, sản phụ, người có bệnh mạn tính mắc DENV nhiều khả năng diễn tiến nặng⁽¹²⁾. Như vậy, ở Việt Nam và châu Á hiện nay, mặc dù trẻ em vẫn là trọng tâm của SXHD nặng, không thể xem nhẹ nguy cơ ở người lớn, trong bối cảnh nhiễm DENV đang gặp nhiều hơn ở các nhóm tuổi lớn hơn.

Yếu tố nhiễm trùng lần thứ hai (hoặc lần thứ ba) với bất kỳ típ DENV khác, là yếu tố nguy cơ quan trọng gây SXHD nặng ở mọi lứa tuổi. Nhiễm trùng DENV lần đầu thường tạo miễn dịch suốt đời với típ DENV đã mắc và giúp bảo vệ ngắn hạn (trong vài tháng), với các típ DENV khác. Tuy nhiên, khi nhiễm DENV từ lần hai xảy ra, sau lần đầu 6 - 12 tháng, sẽ làm tăng nguy cơ SXHD nặng do hiện tượng ADE và đáp ứng miễn dịch quá mức. Do đó, độ tuổi chỉ là yếu tố gián tiếp phản ánh xác suất nhiễm DENV lần thứ hai: Tại vùng DENV lưu hành, trẻ em lứa tuổi 5 - 15 tuổi sống thường rơi vào hoàn cảnh này, tại vùng DENV mới lưu hành (như Mỹ La Tinh thập niên 1980 - 1990) người lớn cũng có nguy cơ cao khi trải qua nhiễm trùng phát muộn. Báo cáo từ Chương trình giám sát sốt xuất huyết dengue quốc gia Việt Nam cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về lứa tuổi mắc SXHD giữa các khu vực: Khu vực miền Nam và miền Trung có mức độ lưu hành dịch DENV cao nên bệnh SXHD chủ yếu xảy ra ở trẻ em dưới 15 tuổi; trong khi tại khu vực miền Bắc và Tây Nguyên có mức độ lưu hành dịch DENV thấp hơn, nên SXHD chủ yếu xảy ra ở người lớn (xem Chương Dịch tễ học của sốt xuất huyết dengue).

3.2. Típ huyết thanh vi rút Dengue

Cả bốn típ DENV đều có thể gây SXHD từ mức độ nhẹ đến biến chứng thành SXHD nặng. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu trong suốt 25 năm qua đã cho thấy, có sự khác biệt nhất định giữa các típ DENV về xu hướng lâm sàng và tỉ lệ diễn tiến nặng/tử vong:

Cả 4 típ DENV đều có thể gây SXHD nặng và không có típ nào “hoàn toàn lành tính”: như có thể gây sốc SXHD, hoặc tình trạng xuất huyết nặng, đặc biệt ở những người có thêm các yếu tố nguy cơ, hoặc khi nhiễm DENV thứ phát. CDC nhấn mạnh rằng nhiễm bất kỳ típ huyết thanh nào cũng có thể gây bệnh nặng, đặc biệt là nhóm nguy cơ như nữ nhi, người già, người có miễn dịch đã từng nhiễm DENV trước đó ⁽¹²⁾.

DENV-2 thường gắn liền với độc lực cao hơn: Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra típ DENV-2 có xu hướng gây SXHD nặng và tử vong nhiều hơn so với các típ khác. Phân tích hồi cứu tại Mexico trong giai đoạn 2020 - 2022 đã cho thấy, so với nhiễm DENV-1 khi nhiễm DENV-2 làm tăng 81% nguy cơ tử vong nội viện ($RR = 1,81$) ⁽¹¹⁾. Tương tự, DENV-2 cũng đã được xác định là yếu tố liên quan mạnh nhất đối với SXHD nặng trong một nghiên cứu khác ở Mexico, trong khi DENV-4 có vẻ ít gây tình trạng nặng ⁽¹³⁾. Về lâm sàng, DENV-2 thường gây sốt cao, đau nhiều, dễ dẫn đến thoát huyết tương và tình trạng sốc SXHD, do DENV-2 có khả năng nhân lên mạnh và gây đáp ứng viêm cao. Các chủng DENV-2 nguồn gốc châu Á đã được ghi nhận có độc lực cao nhất, từng gây dịch lớn và tỉ lệ SXHD cao ở Cuba (1981) và Thái Lan ^(11, 14).

DENV-3 cũng có khả năng gây dịch nặng: Một số đợt dịch bùng phát do DENV-3 đã ghi nhận nhiều trường hợp SXHD nặng, gồm cả tử vong. Dữ liệu tại Mexico cho thấy nhiễm DENV-3 làm tăng 87% nguy cơ tử vong so với DENV-1 ($RR = 1,87$) ⁽¹¹⁾. Nhiều nghiên cứu khác cũng ghi nhận DENV-3 gây biểu hiện lâm sàng nặng tương đương DENV-2 ⁽¹¹⁾. Trong thập niên 1990, sự xâm nhập của DENV-3 vào châu Mỹ (lần đầu sau nhiều thập kỷ) đã dẫn tới các vụ dịch SXHD lớn như ở Nicaragua 1994 và Brazil vào đầu những năm 2000. DENV-3 có thể gây tổn thương nội tạng, xuất huyết nặng không kém DENV-2 ở những người nhạy cảm.

DENV-1 thường gây bệnh nhẹ hơn DENV-2, 3. Một số nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc SXHD khi nhiễm DENV-1 thấp hơn so với DENV-2 ⁽¹⁵⁾. Tuy vậy, DENV-1 vẫn gây tử vong đáng kể trong các vụ dịch lớn. Tại Singapore (2005 - 2011), trên những bệnh nhân người lớn, nhiễm DENV-1 có xác suất tiến triển SXHD và SXHD nặng cao hơn hẳn DENV-2 ($aRR = 1,74$ với DENV-1, trong khi $aRR = 0,5$ với DENV-2) ⁽¹⁵⁾. Điều này gợi ý rằng mức độ nặng của từng típ huyết thanh có thể khác nhau giữa các quần thể và bối cảnh dịch tễ. DENV-1 có thể gây SXHD nặng ở người lớn, như ở Singapore, trong khi ở trẻ em Đông Nam Á DENV-2 lại nguy hiểm hơn. Yếu tố kiểu gen (genotype) của vi rút cũng đóng vai trò quan trọng: Ví dụ DENV-1 kiểu gen I hay DENV-2 kiểu gen châu Á có độc lực khác nhau ⁽¹⁵⁾.

DENV-4 hiếm khi gây SXHD nặng. Trong bốn típ, DENV-4 thường được xem là ít liên quan đến bùng phát dịch lớn và SXHD nặng nhất. Nghiên

cứu ở Mexico ghi nhận không có mối liên quan đáng kể giữa DENV-4 và tử vong (RR không tăng có ý nghĩa) ⁽¹¹⁾, thậm chí một số phân tích còn cho rằng típ DENV-4 có xu hướng ít nặng hơn so với các típ khác (13). Trên thực tế, DENV-4 từng lưu hành âm ỉ nhiều năm mà không gây dịch lớn tại Đông Nam Á, cho đến khi quần thể những người cảm nhiễm đã đủ lớn. Tuy nhiên, không nên chủ quan với DENV-4: Vẫn có những ca sốc SXHD do DENV-4 và khi típ này xuất hiện trên những quần thể chưa có miễn dịch, như lần đầu vào châu Mỹ năm 1981, hoặc khi quay lại Việt Nam sau nhiều năm vắng bóng, vẫn có thể gây dịch bùng phát.

Như vậy, mức độ nặng và tử vong của bệnh SXHD liên quan nhiều với tình trạng miễn dịch của người bệnh (nhiễm thứ phát), hơn là bản thân típ huyết thanh. Tuy nhiên, típ vi rút vẫn có ảnh hưởng nhất định: DENV-2 và DENV-3 thường được xem là độc tính cao do liên quan với nhiều vụ dịch có tỉ lệ tử vong cao, trong khi DENV-4 tương đối lành tính. DENV-1 nằm ở khoảng giữa, có thể gây dịch lớn, nhưng tỉ lệ tử vong thường thấp hơn DENV-2 ⁽¹³⁾. Những sự khác biệt này, có thể do tính sinh miễn dịch và độc lực khác nhau giữa các típ và các kiểu gen vi rút. Chẳng hạn, DENV-2 nguồn gốc Đông Nam Á có khả năng nhân lên mạnh và gây phản ứng cơn bão cytokine, trong khi DENV-4 có thể kích thích đáp ứng interferon (INF) tốt hơn, hạn chế vi rút nhân lên. Tuy nhiên, do các hiện tượng giao thoa miễn dịch và yếu tố vật chủ, các nghiên cứu không phải lúc nào cũng đồng thuận - một số nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt về mức độ nặng giữa các típ huyết thanh ⁽¹³⁾. Do đó, trong thực tế điều trị người bệnh SXHD, không thể loại trừ nguy cơ dựa trên típ huyết thanh, đối với mọi trường hợp SXHD xác định, đặc biệt khi có dấu hiệu cảnh báo, đều cần được theo dõi sát mà không cần phân biệt típ.

4. Các thể lâm sàng, biến chứng sốt xuất huyết dengue

4.1. Sốt xuất huyết dengue ở phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh

4.1.1. Sốt xuất huyết dengue ở phụ nữ mang thai

Tỉ lệ phụ nữ mang thai mắc SXHD phụ thuộc vào mức độ lưu hành dịch trong cộng đồng. Các nghiên cứu ước tính khoảng 4 - 10% phụ nữ mang thai tại vùng dịch có thể nhiễm DENV trong thai kỳ ⁽¹⁶⁾. Một khảo sát trên 2.531 sản phụ ở Malaysia cho thấy 2,5% số thai phụ có bằng chứng nhiễm DENV gần đây (IgM dương tính) ⁽¹⁷⁾. Tại Việt Nam, chưa có thống kê về tỉ lệ SXHD ở thai phụ, nhưng với mức độ lưu hành DENV cao, sẽ có sự tương ứng, với nhiều thai phụ mắc bệnh trong cộng đồng.

Triệu chứng lâm sàng của SXHD ở phụ nữ mang thai, nhìn chung, tương tự như ở người trưởng thành không mang thai. Giai đoạn đầu, người bệnh sốt cao đột ngột, đau đầu dữ dội, đau mỗi cơ và khớp, có thể kèm theo phát ban và xuất huyết dưới da hoặc niêm mạc. Nhiều thai phụ có biểu hiện buồn nôn, nôn, một số trường hợp nặng có đau bụng do gan to. Điểm đặc biệt là một số triệu chứng SXHD có thể trùng lặp với các biến chứng sản khoa, gây khó khăn cho chẩn đoán. Ví dụ, thai phụ bị SXHD nặng có thể biểu hiện giảm tiểu cầu, tăng men gan, cô đặc máu, tràn dịch màng bụng... rất giống hội chứng tán huyết, tăng men gan và giảm tiểu cầu (HELLP),

hoặc tiền sản giật⁽¹⁸⁾. Ngược lại, tiền sản giật nặng cũng có thể gây tăng men gan và giảm tiểu cầu giống SXHD. Do đó, cần cảnh giác phân biệt: Một thai phụ sốt có men gan cao, tiểu cầu giảm cần được xét nghiệm DENV để loại trừ SXHD, đồng thời đánh giá dấu hiệu tiền sản giật nếu có⁽¹⁸⁾. Việc chẩn đoán xác định SXHD dựa trên các xét nghiệm đặc hiệu (NS1, RT-PCR hoặc IgM) rất quan trọng ở thai phụ, để tránh nhầm lẫn với các bệnh lý nội khoa - sản khoa khác.

Trong đa số trường hợp, diễn tiến lâm sàng SXHD ở thai phụ không khác biệt so với người bình thường. Thai kỳ không làm tăng nguy cơ mắc SXHD, tuy nhiên, khi đã mắc bệnh, thai kỳ có thể làm nặng thêm diễn tiến SXHD. Một số nghiên cứu đã cho thấy phụ nữ mang thai mắc DENV có xu hướng tiến triển thành thể nặng (SXHD có sốc, xuất huyết) hơn so với nhóm không mang thai (Chong và cộng sự, 2023). Các biểu hiện cảnh báo (như đau bụng dữ dội, nôn ói nhiều, bứt rứt, lừ đừ, gan to...) và dấu hiệu thoát dịch (cô đặc máu, tràn dịch) cần được theo dõi sát ở thai phụ, vì khi SXHD chuyển nặng, đồng thời sẽ phải đối mặt thêm nguy cơ cho thai nhi.

4.1.1.1. Nguy cơ sốt xuất huyết dengue nặng ở thai phụ

Nghiên cứu đoàn hệ và tổng quan trong 2 thập kỷ qua đã ghi nhận: SXHD ở thai phụ làm tăng rõ rệt nguy cơ sốc SXHD do thoát huyết tương và xuất huyết nặng, so với người không mang thai⁽¹⁹⁾. Tỷ lệ SXHD chuyển nặng ở thai phụ dao động tùy quần thể. Ví dụ, một nghiên cứu tại Mexico báo cáo 15,9% thai phụ mắc DENV đã diễn tiến thành SXHD nặng⁽²⁰⁾. SXHD trong thai kỳ cũng được ghi nhận làm tăng nguy cơ tử vong mẹ lên gấp 3 lần so với thai kỳ không mắc bệnh (OR ~3,0)⁽²¹⁾. Nguyên nhân tử vong chủ yếu do sốc SXHD mất máu, hoặc suy đa tạng trong giai đoạn SXHD nặng. Thai phụ mắc SXHD nặng có nguy cơ cao bị băng huyết sau sinh (do rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu) và tổn thương gan nặng hơn, dẫn đến suy gan cấp. Một báo cáo cho thấy 30,8% thai phụ mắc SXHD nặng bị xuất huyết sản khoa, trong khi rất hiếm gặp ở nhóm SXHD nhẹ⁽²⁰⁾. Ngoài ra, tình trạng thoát dịch và tổn thương nội mô do DENV có thể góp phần thúc đẩy tiền sản giật ở một số trường hợp⁽¹⁹⁾.

4.1.1.2. Ảnh hưởng của sốt xuất huyết dengue lên thai kỳ và thai nhi

Mức độ ảnh hưởng của SXHD lên thai kỳ và thai nhi phụ thuộc vào thời điểm nhiễm DENV (tháng mang thai, gần lúc sinh nở) và mức độ nặng của bệnh ở người mẹ. Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ sảy thai và thai chết lưu tăng ở những người mẹ mắc SXHD, đặc biệt khi nhiễm vi rút trong giai đoạn sớm của thai kỳ hoặc mẹ bị sốc SXHD⁽¹⁹⁾. Một báo cáo tổng quan đã ghi nhận tỷ lệ sảy thai trong 3 tháng đầu là khoảng 6% và thai chết lưu vào khoảng 5,6% ở nhóm thai phụ mắc SXHD, cao hơn so với nhóm không mắc. Ngoài ra, sinh non là biến chứng sản khoa đáng lo ngại: Tỷ lệ sinh non trước 37 tuần ở thai phụ mắc SXHD được báo cáo khoảng 14 - 18%⁽²⁰⁾.

Mức độ nặng của bệnh ở mẹ đóng vai trò quan trọng: Nếu mẹ chỉ nhiễm DENV nhẹ (không dấu hiệu cảnh báo), nhiều nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt đáng kể về kết cục thai kỳ, so với mẹ không mắc bệnh⁽¹⁷⁾. Ngược lại, nếu mẹ mắc SXHD nặng, nguy cơ biến cố xấu cho thai nhi tăng

riệt. Trong nhóm thai phụ SXHD nặng ở Mexico, 38,5% xuất hiện tình trạng suy thai cấp buộc phải mổ lấy thai khẩn cấp để cứu thai ⁽²⁰⁾. Trẻ sinh ra từ những bà mẹ SXHD nặng cũng có nguy cơ sinh non và nhẹ cân cao hơn; báo cáo cho thấy một nửa số trẻ từ mẹ SXHD nặng dẫn đến đẻ non hoặc thiếu cân ⁽²⁰⁾. Khi mẹ mắc SXHD nặng, như sốt SXHD có thể dẫn đến suy thai, thai lưu, hoặc trẻ tử vong ngay sau sinh. Khác với vi rút Zika, vi rút Dengue không gây dị tật thai nhi đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu ⁽²²⁾.

4.1.1.3. Dây truyền DENV từ mẹ sang thai nhi

Một khía cạnh đặc thù của SXHD trong thai kỳ là khả năng dây truyền dọc từ mẹ sang thai nhi (vertical transmission). Cơ chế dây truyền có thể qua đường máu mẹ - thai nhi tại nhau thai, hoặc trong lúc sinh (tiếp xúc máu mẹ). Thời điểm nhiễm DENV ở người mẹ quyết định nhiều đến tỉ lệ dây truyền: nếu mẹ mắc SXHD trong quý 1 hoặc 2 của thai kỳ, khả năng vi rút truyền sang thai rất thấp (có nghiên cứu ghi nhận chỉ ~3,8% trường hợp mẹ nhiễm sớm lây sang con). Tổng hợp từ nhiều nghiên cứu đoàn hệ, tỉ lệ dây truyền dọc DENV trung bình vào khoảng 10-20% ⁽²³⁾. Nguy cơ cao nhất vẫn là khi mẹ bị bệnh trong vòng 1 tuần trước sinh: Lúc này mẹ đang nhiễm vi rút huyết, vi rút có thể đã xâm nhập thai nhi qua tuần hoàn nhau thai, hoặc khi sinh.

Hệ quả của dây truyền dọc DENV là trẻ có thể mắc SXHD bẩm sinh. Vi rút Dengue không gây nhiễm trùng bào thai mạn tính (như khi nhiễm viêm gan B, HIV) mà thường gây nhiễm trùng cấp tính cho trẻ sơ sinh, ngay những ngày đầu đời. Trường hợp xấu nhất, nếu mẹ mắc bệnh ở cuối thai kỳ và bị sốt SXHD, thai nhi có thể tử vong trước sinh (thai chết lưu) do suy thai trầm trọng ⁽¹⁹⁾. Trong trường hợp trẻ sinh ra hoàn toàn khỏe mạnh, nhưng sau thời kỳ ủ bệnh sẽ khởi phát bệnh. Trẻ nhiễm DENV bẩm sinh sẽ khởi phát triệu chứng trong vòng 4 - 11 ngày sau sinh (trung bình khoảng 1 tuần tuổi).

4.1.1.4. Chẩn đoán và xử trí sốt xuất huyết dengue trong thai kỳ

Cần cân nhắc bệnh SXHD ở mọi thai phụ có biểu hiện sốt trong mùa dịch, hoặc tại vùng lưu hành, vì biểu hiện ở thai phụ có thể không điển hình và dễ bị bỏ qua. Khi nghi ngờ, cần chỉ định các xét nghiệm đặc hiệu: Test nhanh phát hiện kháng nguyên NS1, hoặc thực hiện xét nghiệm RT-PCR (trong vòng 7 ngày đầu của bệnh) để phát hiện trực tiếp vi rút, hoặc tìm IgM/IgG (nếu ở ngày thứ 5 trở đi của bệnh) để xác định đáp ứng kháng thể.

Nguyên tắc điều trị SXHD ở thai phụ về cơ bản giống với người lớn thông thường, chủ yếu là điều trị hỗ trợ và theo dõi sát. Thai phụ mắc SXHD cần được quản lý tại cơ sở y tế. Quản lý thai cần thực hiện song song với điều trị SXHD (xem chi tiết ở Chương X. Chẩn đoán và điều trị sốt xuất huyết dengue).

4.1.2. Sốt xuất huyết dengue ở trẻ sơ sinh

SXHD ở trẻ sơ sinh (trẻ dưới 1 tháng tuổi) là bệnh cảnh hiếm gặp, thường xuất hiện theo hai cách: (i) Trẻ bị nhiễm DENV bẩm sinh do mẹ truyền vi

rút (nhiễm vertically - lây truyền dọc trong trường hợp mẹ nhiễm DENV quanh thời điểm sinh), hoặc (ii) Trẻ bị muỗi đốt và nhiễm DENV sau khi chào đời (nhiễm horizontally - lây truyền ngang). Trong thực tế, đa phần các trường hợp được ghi nhận thuộc nhóm thứ nhất - tức SXHD bẩm sinh. Lây truyền DENV qua sữa mẹ chưa được chứng minh và hầu như không đáng kể, nên trẻ sơ sinh chủ yếu mắc bệnh do vi rút đã xâm nhập từ thời kỳ thai nhi hoặc do muỗi truyền sau sinh. Một báo cáo tổng hợp cho thấy khoảng 5 - 20% trẻ sinh ra từ mẹ mắc SXHD có bằng chứng nhiễm DENV (Basurko và cộng sự, 2018). Đối với trường hợp trẻ sơ sinh bị muỗi đốt nhiễm DENV sau sinh, y văn ghi nhận rất hiếm - chỉ có một vài báo cáo ca đơn lẻ trên thế giới. Trẻ sơ sinh thường nằm trong màn, được chăm sóc kỹ, nên ít bị muỗi đốt trong tháng đầu. Tuy vậy, trong điều kiện dịch bùng phát mạnh, vẫn có nguy cơ muỗi đốt gây bệnh cho trẻ sơ sinh.

4.1.2.1. Biểu hiện lâm sàng của SXHD ở trẻ sơ sinh

SXHD ở trẻ sơ sinh thường không điển hình và khó phân biệt với nhiều bệnh lý khác. Triệu chứng thường xuất hiện đột ngột: Nhiệt độ thường tăng cao khó hạ, quấy khóc, bỏ bú, li bì hoặc kích thích. Da có thể xung huyết đỏ, xuất hiện ban dạng phát ban hoặc chấm xuất huyết rải rác. Hầu hết trẻ sơ sinh mắc SXHD đều bị giảm tiểu cầu rõ rệt (dẫn đến các vết bầm máu hoặc chảy máu rốn, xuất huyết tiêu hóa). Mức độ nặng của SXHD ở trẻ sơ sinh thay đổi đa dạng. Phần lớn trẻ sơ sinh mắc DENV biểu hiện ở mức độ nhẹ đến trung bình, có sốt và một số rối loạn huyết học, nhưng không tiến triển suy đa tạng. Tuy nhiên, vẫn có những trường hợp SXHD sơ sinh diễn tiến nặng: Trẻ bị sốc giảm thể tích (sốc SXHD) và xuất huyết ổ ạt, suy hô hấp, suy tuần hoàn cần hồi sức tích cực. Các biến chứng nặng từng được báo cáo ở sơ sinh bao gồm: Xuất huyết nội sọ, tổn thương gan cấp nặng, suy thận cấp, và viêm não do DENV.

4.1.2.2. Chẩn đoán và điều trị SXHD ở trẻ sơ sinh

Việc chẩn đoán SXHD ở trẻ sơ sinh đòi hỏi sự cảnh giác cao, đặc biệt khi mẹ của trẻ có tiền sử nghi mắc SXHD. Nếu sản phụ bị SXHD trong lúc mang thai hoặc trước sinh, trẻ sơ sinh cần được theo dõi chặt trong 2 tuần đầu và làm các xét nghiệm cần thiết ngay khi có dấu hiệu bất thường. Trong tuần đầu bệnh, ưu tiên tìm kháng nguyên NS1 hoặc RT-PCR từ mẫu máu của trẻ để khẳng định có vi rút trong máu. Nếu trẻ khởi bệnh muộn (> 5 - 7 ngày sau sinh), có thể làm IgM Dengue - sự hiện diện IgM ở trẻ sơ sinh chứng tỏ trẻ đã nhiễm vi rút (vì IgM không truyền qua nhau thai từ mẹ) ⁽²³⁾. Trong phân biệt chẩn đoán, nhiễm trùng huyết sơ sinh là giả thiết quan trọng cần loại trừ. Do đó, nên cấy máu và làm các xét nghiệm loại trừ nhiễm trùng (như procalcitonin, xét nghiệm CRP ít có giá trị ở trẻ sơ sinh) đồng thời, cho trẻ dùng kháng sinh sớm theo phác đồ nhiễm trùng sơ sinh cho đến khi loại trừ căn nguyên vi khuẩn.

Nguyên tắc điều trị SXHD ở trẻ sơ sinh chủ yếu là điều trị hỗ trợ và theo dõi tích cực, tương tự như ở trẻ lớn, nhưng phải điều chỉnh sao cho phù hợp với các đặc điểm sinh lý của lứa tuổi. Trẻ sơ sinh có đặc điểm sinh lý (cân nặng thấp, cơ quan chưa trưởng thành, nước chiếm tỷ trọng cao trong

cơ thể), nên việc bù dịch và thuốc đưa vào cơ thể cần được tính toán liều cẩn thận.

4.2. Sốt xuất huyết dengue ở trẻ nhũ nhi

Trẻ nhũ nhi (< 12 tháng tuổi) nổi lên như một nhóm nguy cơ đặc biệt trong các vùng lưu hành dịch DENV. Một số quốc gia châu Á đã ghi nhận tỉ lệ trẻ nhũ nhi mắc SXHD ngày càng tăng. Theo báo cáo tại một bệnh viện nhi khoa ở Nam Ấn Độ, nhóm trẻ dưới 12 tháng chiếm 25% tổng số ca DENV nhập viện từ 2009 - 2019 ⁽²⁴⁾. Tuy nhiên, trong tổng số bệnh nhân SXHD, trẻ nhũ nhi chiếm tỉ lệ nhỏ (khoảng 1 - 5%), nhưng có nguy cơ cao bất thường bị SXHD nặng và biến chứng ^(25, 26).

Trẻ nhũ nhi thường mắc SXHD ngay lần đầu nhiễm DENV (nhiễm tiên phát) và có thể phát triển những biểu hiện nặng, như SXHD và sốc SXHD - một kiểu biểu hiện thường gặp ở những trường hợp nhiễm DENV thứ phát ở trẻ lớn và người lớn. Điều này chủ yếu được lý giải bởi hiện tượng gọi là “tăng cường phụ thuộc kháng thể” (ADE). Các kháng thể IgG kháng DENV có nguồn gốc từ mẹ truyền sang con, qua nhau thai, ban đầu có tác dụng bảo vệ, nhưng sẽ giảm dần trong 6 - 12 tháng đầu đời. Trong khoảng thời gian này, nếu trẻ bị nhiễm DENV thì nồng độ kháng thể IgG dưới ngưỡng trung hòa có thể làm tăng sự nhân lên của vi rút trong các tế bào mang thụ thể Fcγ, góp phần gây ra tình trạng nhiễm vi rút máu cao, phóng thích cytokine và tăng tính thấm thành mạch nghiêm trọng ^(8, 26, 27). Các nghiên cứu ghi nhận trẻ nhũ nhi bị sốc SXHD có nồng độ IL-6, IL-8, IL-10 và các cytokine/chemokine khác trong máu, cao hơn rõ rệt so với trẻ lớn ⁽²⁶⁾. Một nghiên cứu tại Việt Nam cho thấy các dấu hiệu hoạt hóa tế bào miễn dịch (như tế bào NK, T) có tương quan chặt với mức độ nặng của bệnh SXHD ở trẻ nhũ nhi ⁽²⁷⁾. Điều này cho thấy, tổn thương qua trung gian miễn dịch - bao gồm thoát huyết tương, rối loạn đông máu và tổn thương cơ quan do phản ứng viêm - là yếu tố chính dẫn đến SXHD nặng ở nhũ nhi.

4.2.1. Lâm sàng sốt xuất huyết dengue ở trẻ nhũ nhi

Cũng như ở trẻ lớn và người lớn, nhiễm DENV ở trẻ nhũ nhi có thể gặp nhiều bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, từ nhiễm DENV không triệu chứng đến SXHD có hoặc không có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng. SXHD nặng ở trẻ nhũ nhi xảy ra chủ yếu ở trẻ từ 4 - 9 tháng tuổi ^(8, 25, 27). SXHD diễn hình ở trẻ nhũ nhi có sốt cao liên tục từ 2 - 7 ngày giống như ở trẻ lớn ^(24, 25). Các triệu chứng hô hấp trên (ho, nghẹt mũi, chảy nước mũi, khó thở), các triệu chứng tiêu hóa (ói mửa, tiêu lỏng). Co giật do sốt cao trong SXHD thường gặp ở nhũ nhi hơn so với trẻ lớn ⁽²⁸⁾. Cần chẩn đoán phân biệt giữa SXHD với các bệnh nhiễm trùng phổ biến khác ở trẻ nhũ nhi (như viêm phổi, nhiễm trùng huyết, viêm não màng não, bệnh tay chân miệng, sởi, vi rút Rota) và đôi khi gặp khó khăn. Ở trẻ nhũ nhi mắc SXHD, các dấu hiệu co giật do sốt cao, phát ban dạng dát, chấm xuất huyết dưới da và số lượng tiểu cầu giảm được ghi nhận nhiều hơn so với các bệnh sốt cấp tính do những nguyên nhân khác ⁽²⁸⁾.

Hầu hết trẻ nhũ nhi mắc SXHD có tình trạng tăng tính thấm thành mạch, đi

cùng với tăng haematocrit lúc trẻ hết sốt (thường vào ngày thứ 3 - ngày thứ 6 của bệnh). Giai đoạn thẩm thoát huyết tương trên lâm sàng thường kéo dài trong 24 - 48 giờ^(8, 25). Trong giai đoạn nguy hiểm, các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng rõ ràng hơn. Các biểu hiện xuất huyết dưới da dạng chấm xuất huyết, xuất huyết niêm mạc (chảy máu mũi, chảy máu chân răng) và xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra. Ở trẻ nữ nhi mắc SXHD, biểu hiện gan to thường được ghi nhận⁽²⁹⁾, trong khi lách to được ghi nhận khoảng 10% số trẻ, cao gấp 7 lần so với SXHD ở trẻ lớn⁽²⁵⁾. Sốc thường xảy ra khi thất thoát huyết tương nặng, do tăng tính thấm thành mạch. Cũng như ở trẻ lớn, sốc SXHD ở trẻ nữ nhi xảy ra sau khi trẻ có dấu hiệu cảnh báo. Nhiệt độ cơ thể có thể giảm dưới mức bình thường khi có sốc SXHD. Tuy nhiên, một vài trẻ SXHD nữ nhi vẫn có thể còn sốt khi vào sốc, những trường hợp này phải chẩn đoán phân biệt với sốc nhiễm trùng⁽²⁵⁾. Trong những trường hợp có sốc SXHD kéo dài, giảm tuổi máu mô do sốc dẫn đến rối loạn chức năng đa cơ quan, toan chuyển hóa và đông máu nội mạch lan tỏa. Sự tăng giá trị haematocrit so với ngưỡng bình thường của lứa tuổi, phản ánh độ nặng của thất thoát huyết tương. Cô đặc máu biểu hiện bởi tăng mức hematocrit $\geq 20\%$ so với ngưỡng bình thường có thể được ghi nhận. Lưu ý là giá trị hematocrit ở trẻ nữ nhi 2 - 12 tháng tuổi tương đối thấp (28 - 42%) và có thể thấp hơn ở những trẻ nữ nhi có thiếu máu thiếu sắt. Giá trị trung bình của hematocrit cao nhất ở trẻ nữ nhi SXHD thay đổi từ 31,1 - 40,8% (mức 30 - 60%)^(25, 30). Giảm số lượng tiểu cầu và giảm bạch cầu thường được ghi nhận trong giai đoạn nguy hiểm. Biểu hiện tổn thương gan thông qua tăng giá trị các men gan (AST/ALT) và kéo dài thời gian prothrombin, cũng thường được ghi nhận ở nữ nhi SXHD nhiều hơn ở trẻ lớn SXHD. Trong giai đoạn hồi phục, diễn tiến SXHD nữ nhi cũng tương tự như ở trẻ lớn, được trình bày ở phần “Diễn biến lâm sàng bệnh sốt xuất huyết dengue” ở trên.

4.2.2. Chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết dengue ở trẻ nữ nhi

Chẩn đoán SXHD nữ nhi dựa vào lâm sàng và xét nghiệm test nhanh kháng nguyên NS1, hoặc RT-PCR phát hiện DENV từ ngày đầu tiên của sốt, trước khi có kháng thể. Trong một nghiên cứu đoàn hệ, xét nghiệm kháng nguyên NS1 có độ nhạy ~95% và độ đặc hiệu 100% ở trẻ nữ nhi⁽³¹⁾.

Điều trị hỗ trợ với chiến lược bù dịch hợp lý là nền tảng trong xử trí SXHD ở mọi lứa tuổi. Trong 25 năm qua, đã có những cải tiến quan trọng trong hướng dẫn điều trị cho trẻ nữ nhi - nhóm dễ tổn thương hơn và có nguy cơ biến chứng cao hơn. Dù hiện chưa có thuốc kháng vi rút đặc hiệu, việc điều chỉnh phác đồ điều trị đã giúp cải thiện đáng kể tiên lượng cho trẻ.

4.3. Sốt xuất huyết dengue ở người cao tuổi

Trong 25 năm qua, như đã trình bày ở phần trên, gánh nặng SXHD đã dịch chuyển từ nhóm trẻ em sang người trưởng thành và người cao tuổi⁽³²⁾. Tỷ lệ mắc SXHD ở người ≥ 65 tuổi ngày càng gia tăng tại các quốc gia có chỉ số phát triển trung bình thấp và thấp. Tại Việt Nam, nghiên cứu tại 19 tỉnh phía Nam (giai đoạn 2000 -2015) ghi nhận nhóm ≥ 65 tuổi có mức tăng tỷ lệ mắc SXHD trung bình hàng năm cao nhất (~38,7%)⁽⁹⁾.

SXHD ở người cao tuổi thường biểu hiện không điển hình. Các triệu chứng kinh điển như sốt cao, đau đầu, đau cơ khớp, phát ban... có thể không rõ ràng, hoặc không phát hiện được. Tỷ lệ các triệu chứng đau đầu chỉ khoảng 35%, phát ban ~37%, thấp hơn so với người trẻ⁽³³⁾. Ngoài ra, người cao tuổi có thể nhập viện chỉ vì sốt và suy nhược, dẫn đến việc chẩn đoán muộn. Các biểu hiện tiêu hóa, lơ mơ, rối loạn ý thức có thể nổi bật hơn. SXHD ở người cao tuổi có thể tiến triển nặng, nhưng không có các dấu hiệu cảnh báo. Nhiều trường hợp ghi nhận tổn thương cơ quan nặng ở những người bệnh cao tuổi, như viêm gan cấp, xuất huyết tiêu hóa nặng, viêm não hoặc viêm cơ tim, thậm chí xảy ra ngay cả khi chưa có dấu hiệu sốc SXHD có thoát dịch.

Chẩn đoán bệnh SXHD ở người cao tuổi cần dựa vào lâm sàng, kết hợp xét nghiệm (NS1, PCR, IgM/IgG). Tuy nhiên, theo các tiêu chuẩn của WHO, độ nhạy giảm ở người cao tuổi do thiếu các triệu chứng điển hình. Đáp ứng miễn dịch chậm có thể gây xét nghiệm huyết thanh âm tính giả ở giai đoạn sớm. Cần cảnh giác khi người cao tuổi sốt, kèm theo giảm số lượng bạch cầu/tiểu cầu, dù không đầy đủ dấu hiệu của SXHD kinh điển⁽³⁴⁾. Ngoài ra, ở người cao tuổi cần phân biệt SXHD với các bệnh khác có biểu hiện sốt và suy nhược (như cúm, sốt mò, nhiễm trùng huyết hoặc đợt cấp bệnh mạn tính), bằng các xét nghiệm thích hợp.

Điểm khác biệt trong điều trị người cao tuổi: Nhóm bệnh nhân cao tuổi thường có bệnh lý nền kèm theo và có sự thay đổi các chỉ số sinh lý, do đó việc điều trị và theo dõi phải thận trọng hơn, so với nhóm người bệnh trẻ tuổi. Thực tế lâm sàng cũng ghi nhận, người cao tuổi mắc SXHD nên được nhập viện sớm và theo dõi sát, bởi họ dễ diễn tiến sốc SXHD, hoặc xuất hiện biến chứng nặng nhanh hơn và khó phát hiện sớm tại nhà⁽³⁵⁾. Việc theo dõi nội trú cho phép can thiệp kịp thời (truyền dịch, thở oxy, thuốc vận mạch...) khi cần. Về tiên lượng, ở những người cao tuổi có tiên lượng kém hơn: Tỷ lệ tử vong có thể gấp 5-10 lần so với những người trẻ tuổi, trong cùng một vụ dịch. Biến chứng thường gặp gồm: sốc SXHD kéo dài, xuất huyết tiêu hóa/ não, viêm gan cấp, tràn dịch nặng, suy đa cơ quan. Nhiễm trùng bệnh viện là yếu tố làm tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm người cao tuổi⁽³⁵⁾.

5. Một số cơ quan tổn thương trong bệnh sốt xuất huyết dengue

5.1. Tổn thương gan trong sốt xuất huyết dengue

Tổn thương gan trong SXHD thường gặp trên cả trẻ em và người lớn. Hầu hết các mức độ tổn thương gan thường là nhẹ và hồi phục nhanh. Tuy vậy, trong những trường hợp SXHD nặng tổn thương gan có thể nghiêm trọng hơn và ảnh hưởng đến các chức năng gan.

Gan to là một trong những dấu hiệu đặc trưng của bệnh SXHD, thường thấy trong giai đoạn nguy hiểm, gan to thường kèm đau bụng hoặc đau vùng dưới hạ sườn phải. Biểu hiện gan to thường được ghi nhận ở bệnh nhân sốc SXHD ở trẻ em hơn là ở người lớn^(5, 25). Mặc dù kích thước gan không tương ứng với độ nặng của SXHD, dấu hiệu gan to đau, khi thăm khám được trên 2 cm dưới bờ sườn, là những dấu hiệu cảnh báo của SXHD⁽³⁾. Rối loạn chức năng gan, được biểu hiện qua tăng giá trị men transaminase

(ALT, AST), rất thường gặp trong SXHD. Trong một nghiên cứu, trong hơn 2 năm ở Việt Nam, trên 650 bệnh nhân SXHD người lớn, ảnh hưởng chức năng gan được chứng minh qua tăng giá trị men transaminase ở hầu hết bệnh nhân và có tương quan với độ nặng của bệnh về thẩm thoát huyết tương và xuất huyết ⁽³⁶⁾. Giá trị men transaminase bắt đầu tăng trong 3 ngày đầu và tăng cao nhất trong tuần thứ hai của bệnh. Giá trị men AST tăng cao hơn nhiều so với men ALT trong giai đoạn cấp, nhưng nhanh chóng trở về giá trị bình thường trong giai đoạn phục hồi. Men AST tăng nhanh hơn và đạt giá trị đỉnh cao hơn men ALT ở bệnh nhân SXHD là khác với kiểu tăng men gan trong các bệnh viêm gan cấp do các vi rút khác (ALT thường tăng nhanh và đạt đỉnh cao hơn AST). ALT chủ yếu liên quan tế bào gan, với hoạt động tối thiểu ở cơ tim và cơ xương, trong khi men AST có trong hồng cầu, cơ tim và cơ xương, mô thận và mô não và thường tăng khi các nguồn này bị tổn thương, cũng như khi tổn thương tế bào gan. Trong SXHD, khi những triệu chứng cơ xương nổi bật, thì tổn thương cơ xương có thể góp phần tăng men AST ⁽⁴⁾. Vàng da và suy gan cấp xảy ra một tỉ lệ nhỏ ở người bệnh SXHD và tương đối muộn, thường vào tuần thứ hai của bệnh ⁽³⁶⁾. Giá trị của bilirubin ở ngưỡng bình thường, ngoại trừ ở bệnh nhân vàng da rõ. Suy gan tối cấp có thể kết hợp với bệnh lý não do gan và tổng hợp yếu tố đông máu bị tổn thương, dẫn đến rối loạn đông máu nặng và xuất huyết nặng ⁽³⁷⁾.

Cơ chế gây tổn thương gan trong nhiễm DENV chưa hoàn toàn được hiểu rõ, nhưng có một số yếu tố và cơ chế được cho là đóng vai trò gây tổn thương gan ở người bệnh SXHD. Trước hết là sự xâm nhập của DENV vào tế bào gan. Sau khi xâm nhập vào tế bào, DENV có thể gây rối loạn chức năng tế bào gan, làm gián đoạn quá trình chuyển hóa và dẫn đến hoại tử tế bào gan, chết tế bào gan theo chương trình (hepatocytes apoptosis). Trong một số trường hợp, khi tái nhiễm các chủng DENV khác (nhiễm thứ phát), có thể dẫn đến phản ứng miễn dịch quá mức. Phản ứng này gây ra một hiện tượng “Tăng cường miễn dịch qua trung gian kháng thể” (ADE), dẫn đến tổn thương tế bào gan nghiêm trọng hơn. Khi các kháng thể xuất hiện, kết hợp với vi rút sẽ làm tăng khả năng vi rút xâm nhập vào tế bào gan, dẫn đến các tế bào gan sẽ bị phá hủy nhiều hơn. Nhiễm trùng với tip DENV có độc lực mạnh và nồng độ vi rút cao có thể dẫn đến tổn thương tế bào gan nặng nề hơn. Một số nghiên cứu đã cho thấy, trong nhiễm DENV, các cytokine gây viêm như TNF- α , IL-6 có thể làm tăng mức độ tổn thương gan, vì làm tăng sự thâm nhập của bạch cầu vào mô gan và thúc đẩy quá trình viêm. Trong các trường hợp nặng, như sốc SXHD, xuất huyết nặng, sự giảm thể tích tuần hoàn và tình trạng thiếu oxy, có thể ảnh hưởng đến lưu lượng máu đến gan, cũng góp phần làm tăng tình trạng tổn thương tế bào gan. Việc giảm cung cấp oxy tại tế bào gan có thể làm trầm trọng thêm quá trình hoại tử tế bào ⁽³⁸⁾.

Các bệnh lý gan có trước cũng có thể làm tăng độ nặng rối loạn chức năng gan trong SXHD ⁽³⁷⁾. Các vi rút gây viêm gan mạn tính thường gặp phổ biến ở người lớn (như vi rút viêm gan B, C) ở các nước vùng nhiệt đới và vùng cận nhiệt đới, cũng là nơi lưu hành bệnh SXHD. Điều này dẫn đến giả thuyết rằng, nhiễm DENV trên nền viêm gan vi rút B mạn tính có

thể gây rối loạn chức năng gan nặng hơn và xuất huyết nhiều hơn, so với những người bệnh không nhiễm vi rút viêm gan. Hai nghiên cứu gần đây cũng cho thấy có sự gia tăng đáng kể men ALT ở bệnh nhân SXHD trên nền viêm gan vi rút mạn tính, so với bệnh nhân không mắc viêm gan vi rút B ^(36, 39). Tuy nhiên, không có dấu hiệu ảnh hưởng trên các chỉ số đông máu, độ nặng xuất huyết và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh gan. Kết quả một nghiên cứu tổng quan hệ thống và một nghiên cứu gộp phân tích 21 nghiên cứu với hơn 26.000 bệnh nhân SXHD cho thấy, tỉ lệ chung của suy gan cấp là 2,0%, với 1,2% ở người lớn và 5,0% ở trẻ em. Tỉ lệ suy gan cấp trong SXHD nặng là 17,3% và trong sốc SXHD là 7,4%. Tỉ lệ tử vong chung của suy gan cấp ở người bệnh SXHD là 47,0% ⁽⁴⁰⁾.

5.2. Các biểu hiện thần kinh trong sốt xuất huyết dengue

SXHD có thể gây nhiều biến chứng thần kinh nghiêm trọng do tổn thương trực tiếp hoặc gián tiếp trên hệ thần kinh. Các biểu hiện thần kinh đã được báo cáo trong khoảng 5% số bệnh nhân SXHD ⁽⁴¹⁾. Các biểu hiện thần kinh có liên quan hệ thần kinh trung ương và thần kinh ngoại biên. Những biểu hiện này có thể phân chia thành các nhóm, như liên quan đến sự xâm nhập trực tiếp của DENV vào hệ thần kinh, gồm viêm não cấp và mãn tính (acute and chronic encephalitis), nhóm biến chứng gián tiếp gồm bệnh lý não liên quan với DENV (Dengue encephalopathy), hội chứng hậu nhiễm (post-infectious syndrome) do phản ứng qua các trung gian miễn dịch và nhóm có cơ chế chưa chắc chắn như viêm tủy cắt ngang cấp (acute transverse myelitis), viêm tiểu não cấp (acute cerebellitis) và viêm cơ (myositis) ⁽⁴¹⁾ (Hình 10.3).

DENV có thể gây tổn thương hệ thần kinh theo ba cơ chế chính. Trước hết là DENV có thể vượt qua hàng rào máu não, xâm nhập trực tiếp vào hệ thần kinh và gây viêm não trực tiếp. Nhiều báo cáo cho thấy đã phát hiện vi rút Dengue trong dịch não tủy và/hoặc mô não, thông qua việc phát hiện kháng nguyên NS-1, hoặc phát hiện RNA bằng PCR, cấy phân lập được vi rút, phát hiện kháng nguyên vi rút bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. Cơ chế thứ hai gây ra các biểu hiện thần kinh là do đáp ứng miễn dịch quá mức. DENV gây kích hoạt cơn bão cytokine (TNF- α , IL-6) gây viêm lan tỏa, làm tổn thương não, tủy sống và dây thần kinh ngoại biên. Cơ chế tự miễn dịch chéo, khi nhiễm vi rút Dengue dẫn đến hội chứng Guillain-Barré, viêm tủy cắt ngang, viêm đa rễ thần kinh. Các rối loạn huyết động và vi tuần hoàn như thoát huyết tương làm giảm tưới máu não đã gây ra các bệnh lý não liên quan với DENV (Dengue encephalopathy). Các rối loạn đông máu thường gặp trong các trường hợp SXHD nặng, có thể dẫn đến tình trạng tăng đông máu, xuất huyết vi mạch gây ra đột quỵ, do tắc mạch hoặc xuất huyết não.

Viêm não do vi rút Dengue (Dengue encephalitis): Là một biến chứng thần kinh hiếm gặp nhưng nguy hiểm, có thể gây tử vong hoặc để lại di chứng thần kinh nặng nề. Về lâm sàng, bệnh nhân có triệu chứng SXHD kèm theo biểu hiện đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức, co giật, hoặc các dấu thần kinh khu trú. Tác giả Si-Lei Fong và cộng sự (2024) đã đề xuất các tiêu chí chẩn đoán viêm não do DENV như sau:

- Chẩn đoán xác định viêm não Dengue (thỏa tất cả các tiêu chí):
 - + Biểu hiện thần kinh: Có rối loạn ý thức, co giật, hoặc dấu thần kinh khu trú.
 - + Phát hiện vi rút Dengue trong dịch não tủy và/hoặc mô não bằng một trong các phương pháp: Phát hiện kháng nguyên NS-1, phát hiện RNA bằng PCR, cấy phân lập được vi rút, phát hiện kháng nguyên vi rút bằng phương pháp hóa mô miễn dịch.
- Chẩn đoán có thể viêm não do vi rút Dengue (thỏa tất cả các tiêu chí):
 - + Biểu hiện thần kinh: Có rối loạn ý thức, co giật, hoặc dấu thần kinh khu trú.
 - + Bằng chứng của kháng thể IgM kháng vi rút Dengue trong dịch não tủy và có một trong các bằng chứng trong huyết thanh: Phát hiện kháng nguyên NS-1, phát hiện RNA bằng PCR, cấy phân lập được vi rút.

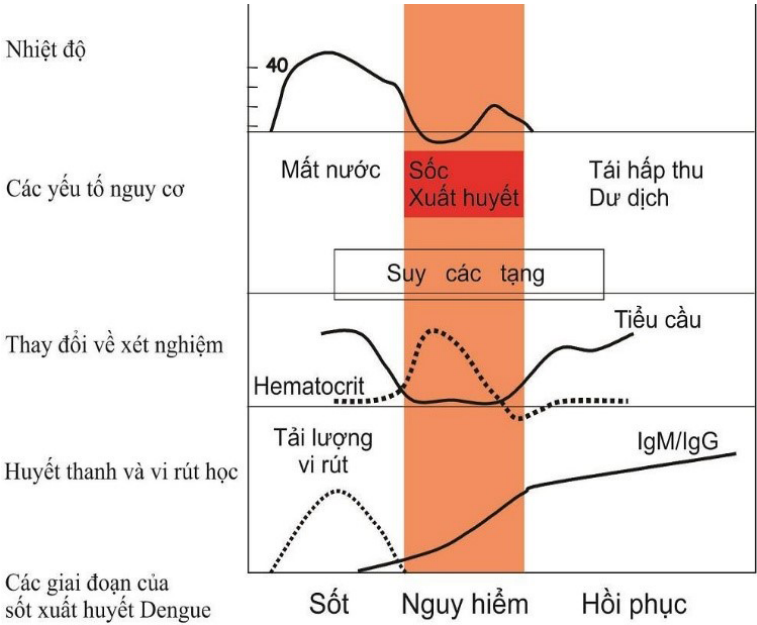
Tại những vùng dịch tễ lưu hành đồng thời hai loại *Flaviviruses*, như vi rút Dengue và vi rút viêm não Nhật Bản, thường thấy ở các nước Đông Nam Á và vùng Tây Thái Bình Dương, thì việc chẩn đoán phân biệt giữa viêm não Dengue và viêm não Nhật Bản là rất cần thiết. Tỷ lệ phát hiện cùng lúc kháng thể IgM kháng vi rút Dengue và IgM kháng vi rút viêm não Nhật Bản trong dịch não tủy ở bệnh nhân viêm não có thể từ 9-50%⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Ba khả năng có thể xảy ra, do phản ứng chéo về huyết thanh học, do nhiễm liên tiếp, hoặc do đồng nhiễm cùng lúc hai vi rút Dengue và viêm não Nhật Bản. Điều này cho thấy chẩn đoán viêm não do vi rút Dengue chỉ dựa vào việc phát hiện kháng thể có thể gặp khó khăn. Tuy nhiên, nồng độ kháng thể IgM trong dịch não tủy của vi rút nào cao hơn, thì nên xem là nguyên nhân chính^(42, 44). Trên hình ảnh CT scan não thường cho thấy những ổ tổn thương trong nhu mô não tăng đậm độ, biểu hiện cho những xuất huyết vi mạch tự phát. MRI đóng vai trò quan trọng để định vị chính xác vùng giải phẫu não bị tổn thương và chứng minh viêm não ở những bệnh nhân SXHD có dấu hiệu thần kinh. Các vùng bị tổn thương thường biểu hiện tăng tín hiệu trên T2WI bao gồm hạch nền, đồi thị, thùy thái dương, đồi hải mã, tiểu não và chất trắng⁽⁴⁵⁾.

Bệnh lý não Dengue (Dengue encephalopathy)

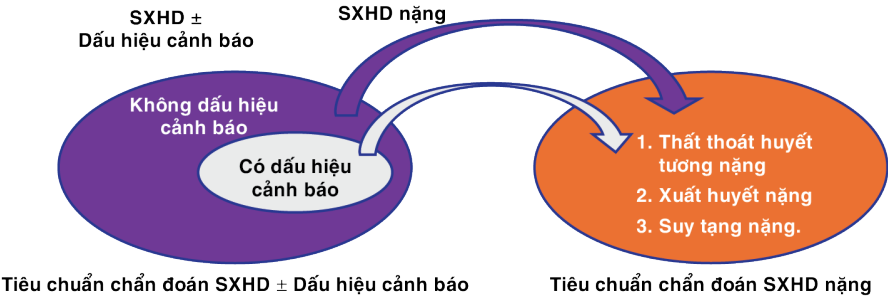
Bệnh lý não Dengue là tình trạng lâm sàng có sự thay đổi tri giác, biểu hiện nhầm lẫn, thay đổi hành vi hoặc nhận thức, có hoặc không có viêm mô não. Đây là biến chứng thần kinh thường gặp nhất, trong số các biến chứng thần kinh liên quan đến vi rút Dengue. Trong một nghiên cứu “Bệnh - Chứng” tiến cứu ở Việt Nam, bệnh lý não Dengue được báo cáo chiếm tỷ lệ 0,5% trong số 5.400 bệnh nhân SXHD nhập viện⁽⁴⁶⁾. “Viêm não Dengue” và “Bệnh lý não Dengue” là hai thể bệnh giống về mặt lâm sàng, nhưng khác nhau về mặt bệnh lý học. Bệnh lý não Dengue có thể là hậu quả của bệnh lý nhiễm DENV toàn thân, dẫn đến rối loạn chuyển hóa thứ phát sau suy gan, hoặc suy thận, hạ natri máu hoặc toan chuyển hóa, giảm tưới máu mô não trong sốc SXHD có giảm thể tích kéo dài, xuất huyết nội sọ, hoặc đông máu nội mạch lan tỏa ở bệnh nhân SXHD⁽⁴⁷⁾. Trong bệnh

lý não do DENV, các kết quả xét nghiệm dịch não tủy bình thường. Chẩn đoán hình ảnh CT scan, MRI não có thể bình thường, hoặc có hình ảnh phù não lan tỏa.

Điều trị bệnh lý não Dengue chưa có điều trị đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ hô hấp, chống co giật, bù dịch chống sốc SXHD trong trường hợp bệnh nhân có sốc, chống phù não khi có dấu hiệu tăng áp lực nội sọ, điều chỉnh rối loạn thăng bằng kiềm toan, điều trị hạ đường huyết. Tỷ lệ tử vong cao nếu không được xử lý kịp thời. Nếu được điều trị kịp thời, bệnh nhân có thể hồi phục hoàn toàn ⁽⁴⁶⁾. Trường hợp nặng có thể để lại di chứng thần kinh như: động kinh, rối loạn vận động, giảm trí nhớ.

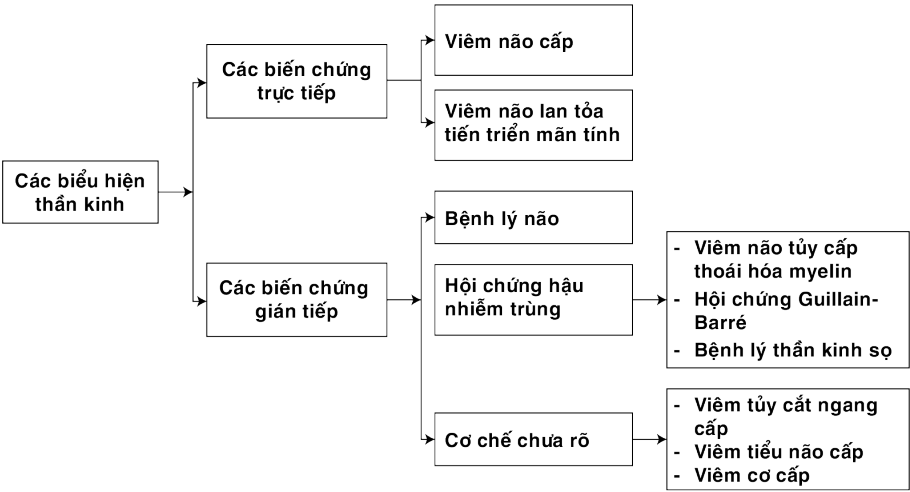


Hình 9.1. Các giai đoạn lâm sàng của SXHD ⁽³⁾



Sống/đi đến vùng có dịch. Sốt ≤ 7 ngày và có 2 trong các dấu hiệu sau: – 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.	Ít nhất một trong các dấu hiệu sau: – 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 cm dưới bờ sườn. – Tiểu ít. – Hct tăng kèm tiểu cầu giảm nhanh.	Ít nhất một trong các dấu hiệu sau: 1. Thoát huyết tương nặng dẫn tới – Sốc SXHD, sốc SXHD nặng. – Ứ dịch, biểu hiện suy hô hấp. 2. Xuất huyết nặng 3. Suy các tạng – Gan: AST hoặc ALT ≥ 1000 U/L. – Thận kinh trung ương: rối loạn ý thức. – Tim và các cơ quan khác.
---	--	--

Hình 9.2. Phân độ lâm sàng SXHD theo mức độ nặng ⁽³⁾



Hình 9.3. Phân loại các biểu hiện thần kinh trong nhiễm vi rút Dengue ⁽⁴¹⁾

Tài liệu tham khảo

1. CDC. Dengue on the Rise - Get the Facts 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/stories/dengue-on-the-rise-get-the-facts.html>].
2. WHO. Handbook for clinical management of Dengue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
3. WHO. Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control - A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) 2009.
4. Dinh The Trung DTT, Wills B. Clinical features of dengue. CABI. 2014;115-44.
5. Trung DT, Thao le TT, Dung NM, Ngoc TV, Hien TT, Chau NV, et al. Clinical features of dengue in a large Vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(6):e1679.
6. tế BY. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue. Việt Nam 2023.
7. Hubert B, Halstead SB. Dengue 1 virus and dengue hemorrhagic fever, French Polynesia, 2001. Emerg Infect Dis. 2009;15(8):1265-70.
8. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. Emerg Infect Dis. 2002;8(12):1474-9.
9. Taurel AF, Luong CQ, Nguyen TTT, Do KQ, Diep TH, Nguyen TV, et al. Age distribution of dengue cases in southern Vietnam from 2000 to 2015. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(2):e0011137.
10. Salazar Florez JE, Marin Velasquez K, Segura Cardona AM, Restrepo Jaramillo BN, Ortega Diaz YE, Giraldo Cardona LS, et al. Clinical Manifestations of Dengue in Children and Adults in a Hyperendemic Region of Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2024;110(5):971-8.
11. Rios-Bracamontes EF, Mendoza-Cano O, Lugo-Radillo A, Ortega-Ramirez AD, Murillo-Zamora E. Factors Contributing to In-Hospital Mortality in Dengue: Insights from National Surveillance Data in Mexico (2020-2024). Trop Med Infect Dis. 2024;9(9).
12. CDC. Ongoing Risk of Dengue Virus Infections and Updated Testing Recommendations in the United States 2025 [Available from: <https://www.cdc.gov/han/php/notices/han00523.html#:~:text=occur%2C%20particularly%20in%20DENV%20endemic,people%20with%20previous%20DENV%20infections>].
13. Hernandez Bautista PF, Cabrera Gaytan DA, Santacruz Tinoco CE, Vallejos Paras A, Alvarado Yaah JE, Martinez Miguel B, et al. Retrospective Analysis of Severe Dengue by Dengue Virus Serotypes in a Population with Social Security, Mexico 2023. Viruses. 2024;16(5).
14. OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Saborio S, et al. Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity. Sci Transl Med. 2011;3(114):114ra28.
15. Yung CF, Lee KS, Thein TL, Tan LK, Gan VC, Wong JGX, et al. Dengue serotype-specific differences in clinical manifestation, laboratory parameters and risk of severe disease in adults, singapore. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(5):999-1005.
16. Smith A, Bayrau BA, Ichura C, Altamirano J, King C, Malhotra I, et al. Exposure to Dengue Virus during Pregnancy: Incidence and Impact on Maternal and Child Outcomes. Am J Trop Med Hyg. 2025;112(2):396-402.
17. Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2008;111(5):1111-7.
18. Darwin Scott Smith M, MSc, DTM&H, FIDSA. Dengue Differential Diagnoses Medscape2025 [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/215840-differential?form=fpf>].
19. Chong V, Tan JZL, Arasoo VJT. Dengue in Pregnancy: A Southeast Asian Perspective. Trop Med Infect Dis. 2023;8(2).
20. Machain-Williams C, Raga E, Baak-Baak CM, Kiem S, Blitvich BJ, Ramos C. Maternal, Fetal, and Neonatal Outcomes in Pregnant Dengue Patients in Mexico. Biomed Res Int. 2018;2018:9643083.

21. Paixao ES, Harron K, Campbell O, Teixeira MG, Costa M, Barreto ML, et al. Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. *Sci Rep*. 2018;8(1):9938.
22. Gupta S, Choudhury V, Gupta NP, Gupta V, Pandita A. Congenital dengue in neonate. *Clin Case Rep*. 2021;9(2):704-6.
23. Basurko C, Matheus S, Hilderal H, Everhard S, Restrepo M, Cuadro-Alvarez E, et al. Estimating the Risk of Vertical Transmission of Dengue: A Prospective Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(6):1826-32.
24. Dash N, Aby R, Kumar M, Abraham AM, Rose W. Infant Dengue a 10-Year Experience from a Tertiary Center in South India. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;105(2):435-9.
25. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis*. 2004;189(2):221-32.
26. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59(2):119-30.
27. Chau TN, Quyen NT, Thuy TT, Tuan NM, Hoang DM, Dung NT, et al. 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(4):516-24.
28. Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon IK, et al. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(2):330-6.
29. Khen M, Husada D, Lestari P. Profile of Dengue Fever Complication in Infant at Tertiary Referral Hospital in East Java, Indonesia. *Biomolecular and Health Science Journal*. 2022;5(1):11-5.
30. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(4):684-91.
31. Simmons CP, Chau TN, Thuy TT, Tuan NM, Hoang DM, Thien NT, et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis*. 2007;196(3):416-24.
32. Huang N, Shen YJ, Chou YJ, Tsai TF, Lien CE. Advanced Age and Increased Risk for Severe Outcomes of Dengue Infection, Taiwan, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(8):1701-2.
33. Mary Rose V, Miguel R, James Dionisio T. Clinical and Laboratory Profile of Dengue Fever in Elderly Patients Admitted in a Tertiary Hospital from 2013 to 2018. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*. 2021;7(3).
34. Low JG, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, et al. The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1191.
35. Rowe EK, Leo YS, Wong JG, Thein TL, Gan VC, Lee LK, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection [corrected]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2777.
36. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(4):774-80.
37. Lum LC, Lam SK, George R, Devi S. Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24(3):467-71.
38. Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1968-76.
39. Tang Y, Kou Z, Tang X, Zhang F, Yao X, Liu S, et al. Unique impacts of HBV co-infection on clinical and laboratory findings in a recent dengue outbreak in China. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(2):154-8.
40. Wongtrakul W, Charatcharoenwithaya K, Karaketklang K, Charatcharoenwithaya P. Incidence of acute liver failure and its associated mortality in patients with dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2024;17(8):102497.

41. Fong SL, Wong KT, Tan CT. Dengue virus infection and neurological manifestations: an update. *Brain*. 2024;147(3):830-8.

42. Garg RK, Malhotra HS, Gupta A, Kumar N, Jain A. Concurrent dengue virus and Japanese encephalitis virus infection of the brain: is it co-infection or co-detection? *Infection*. 2012;40(5):589-93.

43. Singh KP, Mishra G, Jain P, Pandey N, Nagar R, Gupta S, et al. Co-positivity of anti-dengue virus and anti-Japanese encephalitis virus IgM in endemic area: co-infection or cross reactivity? *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(2):124-9.

44. Sivamani K, Dhir V, Singh S, Sharma A. Diagnostic dilemma-dengue or Japanese encephalitis? *Neurol India*. 2017;65(1):105-7.

45. Trivedi S, Chakravarty A. Chapter 25 - Dengue fever and its neurological complications. In: De Quevedo JL, Barichello T, Hasbun R, Dal-Pizzol F, editors. *Neurobiology of Infectious Diseases*: Academic Press; 2025. p. 397-422.

46. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, Phuong NT, Poulsen A, Heegaard ED. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(6):848-51.

47. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):906-19.

CHƯƠNG 10. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

PGS. TS. Nguyễn Thanh Hùng, TS. BS. Nguyễn Minh Tuấn

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) thường khởi phát với sốt cao đột ngột và trải qua ba giai đoạn, giai đoạn sốt, giai đoạn nguy hiểm và giai đoạn hồi phục. Việc chẩn đoán kịp thời và điều trị phù hợp khi có dấu hiệu cảnh báo, góp phần giảm các biến chứng nặng và giảm tỉ lệ tử vong.

1. Chẩn đoán bệnh sốt xuất huyết dengue

1.1. Chẩn đoán lâm sàng

Chẩn đoán lâm sàng SXHD cần dựa vào các yếu tố dịch tễ, đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán nhanh phát hiện kháng nguyên NS1, hoặc kháng thể IgM/IgG ⁽¹⁾. Chẩn đoán lâm sàng SXHD giúp can thiệp nhanh kịp thời, phòng ngừa bệnh tiến triển dẫn đến các biến chứng nặng. Các xét nghiệm chẩn đoán nhanh có ưu điểm thực hiện đơn giản, cho kết quả trong vòng 30 phút, chi phí thấp, nhưng có nhược điểm về độ nhạy của xét nghiệm và liên quan với thời điểm lấy mẫu xét nghiệm. Xét nghiệm NS1 có giá trị chẩn đoán trong 5 ngày đầu, trong khi xét nghiệm IgM/IgG thường dương tính sau ngày 4-5 của bệnh.

1.2. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định SXHD dựa trên xét nghiệm phát hiện axit nucleic DENV bằng kỹ thuật PCR ⁽¹⁾. Kỹ thuật PCR không chỉ giúp chẩn đoán xác định SXHD, mà còn xác định được tip huyết thanh gây bệnh, hỗ trợ trong nghiên cứu dịch tễ và giám sát tip DENV đang lưu hành. Ưu điểm của xét nghiệm PCR là độ nhạy cao, có thể phát hiện bệnh từ giai đoạn sớm của bệnh, nhưng nhược điểm là đòi hỏi trang thiết bị đắt tiền, kỹ thuật viên cần được đào tạo và giá thành cao. Vì vậy, xét nghiệm phát hiện acid nucleic DENV thường chỉ áp dụng trong nghiên cứu và giám sát dịch tễ học.

1.3. Chẩn đoán phân biệt

Trong những trường hợp chưa có các kết quả xét nghiệm chẩn đoán bệnh, trong giai đoạn sốt, cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh lý nhiễm trùng khác. Trong giai đoạn nguy hiểm khi bệnh nhân SXHD có sốc, cần chẩn đoán phân biệt với sốc nhiễm trùng và sốc tim vì các giải pháp can thiệp điều trị sẽ theo những hướng hoàn toàn khác nhau.

Trong giai đoạn có sốt, việc chẩn đoán SXHD gặp nhiều thách thức vì triệu chứng sốt cấp tính của bệnh SXHD dễ nhầm lẫn với nhiều bệnh lý khác thường gặp ở vùng nhiệt đới. Các kết quả nghiên cứu đã cho thấy, nhiều trường hợp SXHD ban đầu bị chẩn đoán nhầm sang bệnh khác do có nhiều triệu chứng tương đồng. Đặc biệt ở Việt Nam, nơi có dịch SXHD lưu hành, bệnh SXHD chiếm tỉ lệ đáng kể trong các trường hợp có sốt cấp tính. Một kết quả nghiên cứu cho thấy, khoảng 33,6% các trường hợp sốt chưa rõ nguyên nhân là do DENV ⁽²⁾. Vì vậy, bác sĩ lâm sàng cần lưu ý chẩn đoán phân biệt giữa SXHD và các bệnh lý khác, nhằm phát hiện kịp thời và điều trị phù hợp, tránh bỏ sót hoặc xử trí sai.

1.3.1. Phân biệt sốt xuất huyết dengue với các bệnh lý nhiễm vi rút khác

Nói chung, các bệnh do vi rút đều có biểu hiện sốt cấp tính, đau mỏi người, thậm chí phát ban giống SXHD, dẫn đến nhầm lẫn trong những ngày đầu của bệnh.

Bệnh do vi rút Chikungunya: vi rút Chikungunya do muỗi *Aedes* đốt và truyền vi rút, tương tự như truyền DENV trong bệnh SXHD. Bệnh do Chikungunya có triệu chứng khởi phát sốt cao đột ngột giống SXHD. Người bệnh có đau khớp rất dữ dội (có thể kèm sưng khớp), là dấu hiệu nổi bật, đôi khi kéo dài nhiều tuần. Trong khi SXHD cũng đau nhức mình mẩy (“đau nhức xương”), nhưng không gây viêm khớp kéo dài. Vi rút Chikungunya cũng có thể gây phát ban, đau cơ, nhức đầu như DENV, nhưng chưa có báo cáo về các biến chứng sốc hoặc xuất huyết nặng, như trong bệnh SXHD. Các trường hợp tử vong do Chikungunya rất hiếm ⁽³⁾.

Bệnh do vi rút Zika: vi rút Zika (cũng do muỗi *Aedes* truyền bệnh) gây bệnh cảnh khá nhẹ so với SXHD. Người bệnh thường có sốt nhẹ hoặc vừa, phát ban dạng dát sẩn và viêm kết mạc không sinh mủ, kèm đau khớp nhẹ, đau cơ, đau đầu. Triệu chứng thường tự giới hạn trong vài ngày. Phụ nữ mang thai bị nhiễm vi rút Zika có thể gây dị tật đầu nhỏ ở thai nhi, ngoài ra ở người lớn có thể liên quan hội chứng Guillain-Barré. Ngược lại SXHD gây nguy hiểm bởi sốc SXHD và xuất huyết trong giai đoạn cấp, di chứng thần kinh hiếm gặp, chỉ gặp trong những trường hợp có viêm não hoặc bệnh lý não do DENV ⁽⁴⁾.

Bệnh cúm (do vi rút Influenza): Bệnh cúm mùa do các vi rút cúm gây ra, cũng khởi phát với sốt cao, nhức đầu, đau cơ toàn thân và mệt mỏi tương tự SXHD. Tuy nhiên, cúm thường có triệu chứng hô hấp nổi bật như ho khan, đau họng, chảy mũi... trong khi SXHD thường không có viêm long đường hô hấp. Cúm có thể gây giảm bạch cầu nhẹ, nhưng ít gây giảm tiểu cầu nghiêm trọng như SXHD. Test nhanh cúm hoặc PCR dương tính giúp chẩn đoán xác định cúm.

Bệnh COVID-19: Do SARS-CoV-2 đang có xu hướng phổ biến và lan rộng. Thể nhẹ của COVID-19 có thể chỉ sốt, đau cơ, mệt mỏi, một số trường hợp COVID-19 có phát ban. Điểm phân biệt là các triệu chứng hô hấp và vị giác: COVID-19 thường gây ho khan, khó thở, mất khứu giác/vị giác. Xét nghiệm RT-PCR SARS-CoV-2 dương tính xác định COVID-19. Cần phân biệt hội chứng viêm đa hệ thống sau nhiễm COVID-19 ở trẻ em (MIS-C). Trẻ có thể có các biểu hiện suy chức năng các cơ quan, đặc biệt tình trạng suy tuần hoàn tương tự của sốc trong SXHD.

Bệnh sởi: vi rút sởi cũng gây sốt cao, viêm long hô hấp, kèm phát ban dát sẩn toàn thân. Bệnh nhân sởi thường ho, sổ mũi, viêm kết mạc, kèm theo hạt Koplik đặc trưng ở niêm mạc miệng. Phát ban sởi thường xuất hiện ngày 4 của bệnh, lan từ mặt xuống chân. Sởi có thể gây biến chứng viêm phổi, viêm não. Tiền sử chưa tiêm vắc xin phòng và yếu tố dịch tễ tiếp xúc người bị sởi cũng giúp gợi ý chẩn đoán sởi.

Bệnh do vi rút Rubella: vi rút Rubella gây sốt nhẹ, phát ban hồng nhạt và

nổi hạch sau tai, chằm. Bệnh cảnh rubella thường nhẹ hơn so với SXHD: Sốt không cao, biểu hiện đau nhức người ít gặp hơn. Phát ban rubella lan nhanh và thường mất sau 3 ngày. Điểm chú ý là bệnh rubella ở phụ nữ mang thai gây nguy cơ dị tật bẩm sinh cho thai. Xét nghiệm IgM rubella giúp phân biệt chẩn đoán nếu nghi ngờ.

Bệnh viêm não Nhật Bản: Do (JEV) thuộc họ *Flaviviridae* gây bệnh. Bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh trung ương (đau đầu nhiều, rối loạn ý thức, co giật), giúp phân biệt với DENV là bệnh hiếm khi gây viêm não. Chẩn đoán xác định dựa vào RT-PCR phát hiện RNA của JEV trong máu hoặc dịch não tủy, hoặc phát hiện IgM đặc hiệu với JEV trong huyết thanh hoặc dịch não tủy.

Bệnh do các vi rút khác: Một số vi rút khác có thể gây sốt phát ban dễ nhầm với SXHD như *Enterovirus* (gây bệnh tay chân miệng hoặc sốt phát ban ở trẻ em), *Adenovirus* (thường kèm viêm hô hấp, viêm kết mạc mắt), vi rút sốt vàng (Yellow fever), hoặc sốt xuất huyết do các vi rút khác (*Ebola*, *Marburg* - gây bệnh rất nặng, thường có yếu tố dịch tễ như sinh sống và làm việc tại châu Phi). Tuy nhiên, trong bối cảnh Việt Nam, các vi rút này ít phổ biến.

1.3.2. Phân biệt sốt xuất huyết dengue với các bệnh lý nhiễm khuẩn và ký sinh trùng

Sốt thương hàn: Do vi khuẩn *Salmonella Typhi* gây ra. Biểu hiện toàn thân là sốt kéo dài. Bệnh nhân thương hàn thường có các triệu chứng tiêu hóa: Chán ăn, đầy bụng và thường táo bón. Xét nghiệm: Bạch cầu bình thường hoặc giảm (có thể giống SXHD), nhưng tiểu cầu không giảm nhiều như trong bệnh SXHD. Thương hàn ít khi gây xuất huyết nặng sớm (trừ khi muộn gây xuất huyết tiêu hóa do loét ruột). Chẩn đoán xác định thương hàn cần dựa vào kết quả cấy máu (+) với *S. Typhi*, hoặc bằng PCR. Lưu ý rằng, thương hàn đáp ứng tốt với kháng sinh, do đó nếu điều trị kháng sinh đúng, bệnh sẽ thuyên giảm dần sau 3-5 ngày.

Bệnh do xoắn khuẩn leptospira: Đây là bệnh do xoắn khuẩn lây từ nước/đất ô nhiễm. Bệnh nhân sốt cao, đau đầu dữ dội, đau mỗi cơ, có thể có xuất huyết dưới da hoặc xuất huyết kết mạc. Trong thể nặng (hội chứng Weil) còn có sốc và suy đa tạng. Vàng da là triệu chứng nổi bật của bệnh *leptospira* nặng, còn SXHD hiếm khi vàng da đậm (trừ khi suy gan). Kết mạc mắt đỏ xung huyết cũng là dấu hiệu gợi ý bệnh do *leptospira*. Trong bệnh do xoắn khuẩn *leptospira* xét nghiệm bạch cầu có thể tăng hoặc bình thường, bệnh SXHD thường giảm bạch cầu. Men gan trong bệnh do xoắn khuẩn *leptospira* thường tăng cao (do tổn thương gan nặng). Để chẩn đoán cần làm huyết thanh học (MAT hoặc ELISA IgM) hoặc PCR để tìm *leptospira*. Cũng cần lưu ý trong vùng cả hai bệnh lưu hành, bệnh nhân có thể nhiễm đồng thời cả DENV và xoắn khuẩn *leptospira*, do đó nếu nghi ngờ, nên làm xét nghiệm tìm cả hai căn nguyên này ⁽⁵⁾.

Bệnh sốt mò (*Scrub typhus do Orientia tsutsugamushi*): Đây là bệnh do vi khuẩn *Rickettsia* lây qua ấu trùng mò đốt, còn phổ biến ở vùng núi Việt Nam. Bệnh nhân thường sốt cao liên tục, nhức đầu, mệt mỏi; có thể phát

ban. Dấu hiệu gợi ý quan trọng của sốt mò là vết loét đen (eschar) tại chỗ côn trùng đốt, kèm hạch lympho lân cận sưng đau. Nếu tìm thấy eschar thì cần hướng tới chẩn đoán sốt mò. Tuy nhiên, tỉ lệ tìm thấy eschar ở bệnh nhân sốt mò tại Việt Nam dao động từ 18 - 46%, tùy từng vùng. Bệnh nhân sốt mò thường có bạch cầu trung tính cao, hoặc ít nhất không giảm như SXHD, tỉ lệ bạch cầu trung tính/lympho thấp (nghĩa là lymphocyte chiếm tỉ lệ cao hơn - một dấu hiệu cũng gặp trong SXHD), tiểu cầu không giảm quá thấp (thường $\geq 50.000/\text{mm}^3$)⁽⁶⁾. Sốt mò đáp ứng tốt với kháng sinh doxycycline, nên nếu nghi ngờ cần điều trị kháng sinh sớm.

Bệnh sốt rét (Malaria): Sốt rét do ký sinh trùng *Plasmodium* gây ra, lây qua muỗi *Anopheles*. Ở những vùng lưu hành cả sốt rét và SXHD, cần phân biệt hai bệnh này. Sốt rét thường có cơn sốt định kỳ kiểu “rét run - sốt nóng - vã mồ hôi” rất đặc trưng. Cơn rét run khiến bệnh nhân run rẩy dữ dội (thường vào chiều tối), sau đó sốt cao, rồi vã mồ hôi và hạ nhiệt. Giữa các cơn sốt có thể có khoảng thời gian tương đối đỡ sốt. Sốt rét ác tính cũng có thể gây xuất huyết và sốc, nhưng thường có kèm thiếu máu, vàng da, lách to và có các biến chứng như hôn mê (sốt rét nặng do *P. falciparum*), là những đặc điểm không có ở SXHD. Xét nghiệm soi lam máu tìm ký sinh trùng sốt rét hoặc test nhanh sốt rét dương tính giúp chẩn đoán xác định sốt rét. Trong thực hành, ở vùng dịch tễ có thể cần xét nghiệm song song cả SXHD và sốt rét, vì có trường hợp mắc đồng thời cả hai bệnh này.

Nhiễm trùng huyết và các ổ nhiễm trùng khác: Nhiễm trùng huyết do vi khuẩn (septicemia) ở giai đoạn sớm có thể chỉ biểu hiện sốt cao và vẻ mặt nhiễm trùng, chưa có ổ nhiễm trùng rõ ràng, dễ nhầm với SXHD. Tuy nhiên, hầu hết các nhiễm trùng do vi khuẩn thường có bạch cầu tăng cao, đặc biệt là bạch cầu trung tính tăng - trái với SXHD gây giảm bạch cầu. Khi khám người bệnh sốt, người thầy thuốc cần tìm các ổ nhiễm trùng khu trú (như viêm họng, viêm phổi, nhiễm trùng đường tiểu, viêm màng não...) để hướng đến nguyên nhân vi khuẩn, thay vì SXHD. Xét nghiệm cấy máu, CRP, procalcitonin tăng cao trong nhiễm trùng huyết hỗ trợ chẩn đoán căn nguyên do vi khuẩn.

Phân biệt sốc SXHD với sốc nhiễm trùng:

- Sốc là tình trạng nặng, có thể xảy ra trong SXHD giai đoạn nguy kịch (sốc SXHD do giảm thể tích vì thoát huyết tương, kèm hoặc không kèm xuất huyết) và trong sốc do nhiễm trùng huyết (do rối loạn phân bố máu và suy chức năng tim mạch liên quan với độc tố của vi khuẩn). Hai loại sốc này trên lâm sàng ban đầu đều có tụt huyết áp (HA), mạch nhanh nhỏ, da lạnh, nhưng có cơ chế bệnh sinh khác nhau và cách xử trí cũng hoàn toàn khác nhau. Vì vậy, cần phân biệt để xử trí đúng:
- Sốc SXHD (Dengue shock syndrome - DSS): Xảy ra do thoát huyết tương ồ ạt ra khỏi lòng mạch (vào khoang màng bụng, màng phổi), làm giảm thể tích tuần hoàn đột ngột, thường xảy ra vào ngày thứ 4 - 6 của bệnh, trùng với thời điểm hạ sốt. Cơ thể bù trừ bằng co mạch ngoại biên mạnh, có đặc trưng bởi mạch nhanh nhỏ, huyết áp kẹt (hiệu số giữa huyết áp tâm thu và tâm trương hẹp lại < 20 mmHg)

hoặc tím, da lạnh, ẩm, đầu chi lạnh, thời gian hồi phục màu da > 2 giây. Đồng thời người bệnh thường có biểu hiện vật vã, kích thích, sau đó đi vào tình trạng li bì. Một điểm gợi ý Dengue là thường có các biểu hiện của xuất huyết, như chấm xuất huyết trên da, chảy máu mũi, lợi, thậm chí nôn ra máu, hoặc đi ngoài máu khi sốc SXHD nặng. Xét nghiệm Hct thường tăng cao do tình trạng cô đặc máu, tiểu cầu giảm mạnh (thường < 50.000/mm³), bạch cầu giảm hoặc bình thường. Sốc SXHD nếu được bù dịch kịp thời sẽ cải thiện nhanh huyết động và ít khi cần dùng thuốc vận mạch nếu đã bù đủ dịch, nguyên nhân chủ yếu là do giảm thể tích tuần hoàn ⁽⁷⁾.

- Sốc nhiễm trùng (Septic shock): Nhiễm trùng huyết là tình trạng nhiễm trùng và có tình trạng rối loạn chức năng các cơ quan dẫn đến đe dọa tính mạng người bệnh. Sốc nhiễm trùng được xác định khi có nhiễm trùng huyết, kèm theo rối loạn chức năng cơ quan và hạ huyết áp kéo dài, hoặc cần hỗ trợ vận mạch. Đặc trưng của sốc nhiễm trùng ở giai đoạn sớm là mạch nhanh, huyết áp tụt và khoảng huyết áp rộng (hiệu áp tăng) do giãn mạch (ví dụ 80/40 mmHg - hiệu áp 40), khác với huyết áp kẹt trong sốc SXHD. Bệnh nhân thường có sốt cao, da ấm đỏ trong giai đoạn đầu (“sốc ấm”), nhưng nhanh chóng chuyển sang da lạnh ẩm khi tụt huyết áp kéo dài. Tại thời điểm huyết áp chưa tụt nhiều, tri giác có thể giảm nhiều hơn so với sốc SXHD, do giảm tưới máu gây thiếu oxy và độc tố của vi khuẩn ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương. Sốc nhiễm trùng có thể xảy ra bất kỳ khi nào trong diễn biến bệnh nếu nhiễm trùng nặng mà không có giai đoạn giảm sốt xảy ra trước khi có sốc như trong sốc SXHD. Xét nghiệm: Bạch cầu thường tăng cao hoặc rất thấp, CRP/procalcitonin tăng cao, Hct không tăng, tiểu cầu có thể giảm do đông máu nội mạch lan tỏa. Bệnh nhân sốc nhiễm trùng thường cần truyền dịch (> 40 ml/kg) và cần dùng thuốc vận mạch (adrenaline, noradrenaline,...) để duy trì huyết áp do tình trạng giãn mạch nặng, giảm chức năng co bóp cơ tim, có thể cần thở máy, hỗ trợ các cơ quan do suy đa tạng (suy hô hấp, suy thận...). Tỷ lệ tử vong sốc nhiễm trùng cao, phụ thuộc vào căn nguyên gây bệnh, ổ nhiễm trùng và đáp ứng điều trị ⁽⁸⁾.

Trong các bối cảnh thực tế lâm sàng, đôi khi hai tình trạng này có thể đồng thời hiện diện (ví dụ: Bệnh nhân SXHD bị bội nhiễm vi khuẩn gây sốc nhiễm trùng song hành), khi đó cần kết hợp các liệu pháp điều trị và hội chẩn chuyên khoa hồi sức.

1.3.3. Phân biệt bệnh sốt xuất huyết dengue với các bệnh lý ngoại khoa

Trong thực hành, một thách thức lớn là phân biệt bệnh nhân SXHD với bệnh lý ngoại khoa cấp tính ở ổ bụng (tình trạng sốt + đau bụng). SXHD nặng thường gây đau bụng do gan to, viêm gan, hoặc do tràn dịch màng bụng, đôi khi đau rất nhiều làm giả một “bụng ngoại khoa” khiến thầy thuốc dễ nhầm đến viêm ruột thừa, hoặc viêm túi mật, viêm tụy. Việc nhầm lẫn hai nhóm bệnh này có thể dẫn đến can thiệp phẫu thuật trên người bệnh SXHD, hoặc ngược lại có thể bỏ sót một bụng ngoại khoa thật sự.

Phân biệt với viêm ruột thừa cấp: Viêm ruột thừa gây đau bụng âm ỉ quanh rốn rồi khu trú hố chậu phải, thường có phản ứng thành bụng và phản ứng phúc mạc (dấu hiệu Blumberg dương tính). SXHD có thể gây đau bụng, thậm chí có trường hợp đau nhiều vùng hố chậu phải do viêm hạch mạc treo, gan to hoặc xuất huyết dưới thanh mạc, làm giả như viêm ruột thừa. Tuy nhiên, đau bụng trong SXHD thường lan tỏa hoặc đau nhiều vùng hạ sườn phải (gan), không khu trú tại hố chậu phải và thường không có phản ứng dội mạnh như viêm ruột thừa. Xét nghiệm máu rất hữu ích: SXHD thường bạch cầu giảm, tiểu cầu giảm, nhưng trong viêm ruột thừa điển hình thường có tình trạng số lượng bạch cầu tăng cao, neutrophil chiếm ưu thế. Một báo cáo ca bệnh lưu ý rằng việc thấy bạch cầu giảm ở bệnh nhân đau hố chậu phải nên nghĩ đến SXHD vì bạch cầu giảm rất hiếm khi gặp trong viêm ruột thừa mủ cấp tính⁽⁹⁾. Siêu âm bụng sẽ thấy hình ảnh ruột thừa viêm to, có dịch quanh ruột thừa, còn ở SXHD có thể thấy dịch tự do ổ bụng, thành túi mật dày nhưng ruột thừa bình thường.

Viêm túi mật cấp hoặc hội chứng giả viêm túi mật ở SXHD: SXHD nặng có hiện tượng thoát dịch làm thành túi mật dày lên và ứ dịch - trên siêu âm giống viêm túi mật cấp. Bệnh nhân cũng có thể đau bụng vùng hạ sườn phải, đôi khi kèm buồn nôn. Tuy nhiên, viêm túi mật cấp do sỏi thường có sốt rét run, đau nhói hạ sườn phải, dấu hiệu Murphy (+) rõ và bạch cầu tăng cao, CRP rất cao. Xét nghiệm men gan trong SXHD có thể tăng, nhưng trong viêm đường mật sẽ có dấu hiệu ứ mật rõ (ALP, GGT tăng, bilirubin tăng cao).

Viêm tụy cấp: SXHD nặng đôi khi gây tăng men tụy, hoặc thậm chí gây viêm tụy cấp với biểu hiện đau bụng thượng vị dữ dội, dễ nhầm viêm tụy do rượu/sỏi. Phân biệt chủ yếu dựa vào xét nghiệm: amylase/lipase máu tăng rất cao trong viêm tụy cấp và chụp CT bụng có hình ảnh viêm tụy.

Các bệnh ngoại khoa khác: Viêm phúc mạc do thủng tạng rỗng, tắc ruột, xoắn ruột... thường có các biểu hiện bụng ngoại khoa (đau liên tục, không giảm, phản ứng toàn bụng, nhiễm trùng nhiễm độc nặng). Trong bệnh SXHD, tuy có đau bụng nhưng bụng mềm, không co cứng ngoại khoa. Nếu bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày, sỏi mật... cần phải lưu ý đến nguyên nhân ngoại khoa tương ứng.

2. Điều trị sốt xuất huyết dengue

Bệnh SXHD được chia làm ba mức độ, với các giải pháp điều trị tương ứng gồm: (i) SXHD, (ii) SXHD có dấu hiệu cảnh báo, (iii) SXHD nặng⁽¹⁰⁾. Nhiều nước trong vùng dịch SXHD như Thái Lan⁽¹¹⁾, Malaysia^(12, 13), Philippines⁽¹⁴⁾, Ấn Độ⁽¹⁵⁾, Sri Lanka⁽¹⁶⁾, Pakistan⁽¹⁷⁾, Myanmar⁽¹⁸⁾, Brazil⁽¹⁹⁾... đã ban hành các hướng dẫn điều trị xây dựng dựa trên tham khảo tài liệu Hướng dẫn điều trị SXHD của Tổ chức Y tế Thế giới.

Tại Việt Nam, hướng dẫn điều trị SXHD do Bộ Y tế ban hành đã được bổ sung chi tiết hơn, so với hướng dẫn điều trị của Tổ chức Y tế Thế giới và các nước khác. Cụ thể như, theo từng thể lâm sàng ở người lớn, trẻ em từ 1-12 tuổi, trẻ em trên 12 tuổi, người bệnh thừa cân, béo phì, cũng như xử trí các biến chứng nặng suy hô hấp, xuất huyết nặng, tổn thương gan nặng,

sốt xuất huyết thể não, tổn thương thận cấp... đã góp phần làm giảm tỉ lệ tử vong duy trì ở mức dưới 0,02%. Theo báo cáo của Bộ Y tế Việt Nam, trong năm 2024, ghi nhận tỉ lệ tử vong khoảng 0,016% ⁽²⁰⁾. Đây là mức tỉ lệ tử vong thấp hơn nhiều so với các nước trong vùng dịch SXHD, như Timor Leste (1,2%), Indonesia (0,89%), Philippines (0,51%), Campuchia (0,2%), Lào (0,18%) và Malaysia (0,06%).

2.1. Sốt xuất huyết dengue

Đối với thể lâm sàng SXHD, theo hướng dẫn của Bộ Y tế, người bệnh SXHD được điều trị ngoại trú và được hướng dẫn theo dõi, phát hiện các dấu hiệu cảnh báo để nhập viện kịp thời. Hướng dẫn cũng khuyến cáo cần chỉ định nhập viện các trường hợp sống một mình, hoặc nhà xa cơ sở y tế không thể nhập viện kịp thời khi bệnh trở nặng, hoặc gia đình không có khả năng theo dõi sát, hoặc các tình trạng như trẻ nhũ nhi, thừa cân, béo phì, phụ nữ có thai, người già (≥ 60 tuổi), bệnh mạn tính đi kèm (thận, tim, gan, hen, COPD kém kiểm soát, đái tháo đường, thiếu máu tan máu...).

Nếu sốt cao $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, được chỉ định dùng thuốc hạ sốt paracetamol 10 - 15 mg/kg/lần, cách nhau mỗi 4 - 6 giờ. Chú ý tổng liều paracetamol không quá 60 mg/kg/24 giờ. Không dùng aspirin, analgin, ibuprofen vì có thể gây xuất huyết, toan máu.

Bù dịch sớm bằng đường uống với các dung dịch như oresol hoặc nước trái cây (nước dừa, cam, chanh,...) hoặc nước cháo loãng với muối. Không ăn uống những thực phẩm có màu nâu hoặc đỏ như xá xị, socola... Tái khám và làm xét nghiệm hàng ngày. Nếu xuất hiện dấu hiệu cảnh báo người bệnh cần được nhập viện điều trị ngay.

2.2. Sốt xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo

2.2.1. Sốt xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo ở trẻ em (< 16 tuổi)

Một khi trẻ có dấu hiệu cảnh báo cần được cho nhập viện điều trị. Các giải pháp điều trị bao gồm hạ sốt, bù dịch sớm bằng đường uống, nếu bệnh nhân còn khả năng uống được. Theo dõi mạch, huyết áp, những dấu hiệu cảnh báo, lượng dịch đưa vào, nước tiểu và Hct mỗi 4 - 6 giờ.

Truyền dịch khi có ít nhất một trong các dấu hiệu lừ đừ, không uống được, nôn ói nhiều, đau bụng nhiều, có dấu hiệu mất nước, Hct tăng cao, bằng các dung dịch điện giải, như Ringer lactate, Ringer acetate hoặc NaCl 0,9%, tốc độ 6 - 7 ml/kg/giờ trong 1 - 3 giờ, sau đó 5 ml/kg/giờ trong 2 - 4 giờ. Diễn tiến sau đó nếu mạch, huyết áp ổn định, Hct giảm, nước tiểu đạt $\geq 0,5 - 1$ ml/kg/giờ, giảm tốc độ truyền dung dịch xuống 3 ml/kg/giờ trong 2 - 4 giờ. Nếu lâm sàng tiếp tục cải thiện, có thể ngừng truyền dịch sau 24 - 48 giờ.

Nếu mạch nhanh, huyết áp tụt hoặc kẹt, Hct tăng, cần kiểm tra và điều trị tình trạng toan, xuất huyết, hạ đường huyết, hạ canxi huyết (nếu có) và truyền tiếp tục dịch. Nếu tổng khối lượng dịch truyền chưa đạt 60 ml/kg và tình trạng lâm sàng chưa cải thiện cần tăng tốc độ truyền dịch điện giải 10 - 20 ml/kg/giờ trong 1 giờ, sau đó tiếp tục truyền dịch theo phác đồ điều trị

như sốc SXHD. Khi tổng khối lượng dịch truyền đạt trên 60 ml/kg, nhưng lâm sàng chưa cải thiện cần chuyển sang truyền dung dịch cao phân tử (CPT) tĩnh mạch 10 - 20 ml/kg/giờ trong 1 giờ. Sau đó tiếp tục truyền dịch theo phác đồ điều trị như sốc SXHD. Thời gian truyền dịch đối với SXHD có dấu hiệu cảnh báo thường không quá 24 - 48 giờ.

2.2.2. Sốt xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo ở người lớn (≥ 16 tuổi)

Xử trí tương tự như người bệnh trẻ em dưới 16 tuổi. Bệnh nhân cần được cho nhập viện điều trị. Xem xét truyền dịch khi người bệnh nôn nhiều, không uống được và Hct cao hoặc có dấu mất nước bằng Ringer lactate, Ringer acetate hoặc NaCl 0,9% tốc độ 6 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ, sau đó 3 ml/kg/giờ trong 2 - 4 giờ. Nếu mạch, huyết áp ổn định, Hct giảm, nước tiểu $\geq 0,5$ - 1 ml/kg/giờ, giảm tốc độ dịch điện giải xuống 1,5 ml/kg/giờ trong 6 - 18 giờ. Nếu lâm sàng tiếp tục cải thiện, có thể ngưng dịch sau 12 - 24 giờ. Thời gian và tốc độ dịch truyền dịch duy trì ở mức ngắn và thấp hơn so với trẻ em. Nếu người bệnh có biểu hiện của sốc (mạch nhanh, nhẹ, khó bắt, huyết áp kẹt, tụt, khó đo và Hct tăng) cần phải chuyển sang truyền dịch chống sốc, như phác đồ điều trị sốc SXHD ở người lớn với liều đầu tiên là CPT 10 - 15 ml/kg/giờ. Cần chú ý điều trị toan hóa máu, xuất huyết, hạ đường huyết, hạ canxi huyết nếu có.

2.3. Điều trị sốt xuất huyết dengue nặng

2.3.1. Điều trị sốt xuất huyết dengue nặng ở trẻ em

2.3.1.1. Điều trị sốc sốt xuất huyết dengue

Trẻ SXHD có sốc cần được thở oxy và bù dịch nhanh bằng dung dịch điện giải Ringer lactate, hoặc NaCl 0,9% truyền tĩnh mạch 20 ml/kg/giờ. Đối với trẻ thừa cân hoặc béo phì, sử dụng cân nặng hiệu chỉnh để truyền dịch. Trường hợp tụt HA (HA tâm thu: ở trẻ dưới 10 tuổi $< (70 + 2 \times \text{số tuổi})$ mmHg và trẻ ≥ 10 tuổi < 90 mmHg) thì có thể truyền Ringer lactate, hoặc NaCl 0,9% với tốc độ 20 ml/kg/30 phút. Sau đó đánh giá lại lâm sàng, Hct. Nếu tình trạng huyết động học cải thiện thì tiếp tục truyền Ringer lactate, hoặc NaCl 0,9% với tốc độ 10 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ. Nếu lâm sàng và Hct tiếp tục cải thiện thì giảm tốc độ dịch truyền 7,5 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ, sau đó 5 ml/kg/giờ trong 3 - 4 giờ, rồi còn 3 ml/kg/giờ x 4 - 6 giờ. Nếu người bệnh thoát khỏi tình trạng sốc (mạch bình thường, HA bình thường, nước tiểu $\geq 0,5$ ml/kg/giờ) và Hct bình thường, có thể xem xét ngưng dịch truyền sau 24 - 48 giờ.

Nếu sau liều dung dịch điện giải 20 ml/kg/giờ nhưng tình trạng lâm sàng không cải thiện với mạch còn nhanh, nhỏ, HA còn tụt (hoặc kẹt), Hct còn tăng cao hoặc $\geq 40\%$ thì chuyển sang truyền dung dịch CPT, như Dextran 40, Dextran 70 hoặc 6% HES 200 với liều 10 - 20 ml/kg/giờ trong 1 giờ. Nếu không có Dextran 40, Dextran 70, hoặc 6% HES 200, có thể thay thế bằng dung dịch 6% HES 130 hoặc Gelatin, nhưng cần theo dõi sát đáp ứng điều trị, vì hai loại dung dịch CPT này giúp thu hồi nước vào trong lòng mạch không nhiều, cũng như thời gian lưu trong lòng mạch ngắn.

Nếu diễn tiến lâm sàng không cải thiện, hoặc không giảm được tốc độ

CPT đến liều 5 ml/kg/giờ và Hct vẫn còn tăng cao, cần tiến hành hội chẩn và làm xét nghiệm albumin máu để xem xét chỉ định truyền dung dịch albumin ⁽²¹⁾.

Nếu sau đó tình trạng lâm sàng và Hct cải thiện thì giảm tốc độ CPT dần 10 ml/kg/giờ trong 1 giờ, sau đó 7,5 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ, tiếp đến là 5 ml/kg/giờ x 1 - 2 giờ. Nếu lâm sàng không cải thiện, mạch nhanh, HA còn tụt hoặc kẹt, cần lập lại truyền CPT 10 - 20 ml/kg/giờ trong 1 giờ. Điều trị toan, xuất huyết, hạ đường huyết, hạ canxi huyết, nếu có. Đo HA động mạch xâm lấn, đo áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) và xử trí như sốc SXHD nặng.

Nếu sau liều dung dịch điện giải 20 ml/kg/giờ, tình trạng lâm sàng không cải thiện như mạch còn nhanh, nhỏ, HA còn tụt, kẹt mà Hct $\leq$ 35% hoặc giảm 20% so với ban đầu, cần thăm khám để phát hiện xuất huyết nội và truyền máu. Tốt nhất là truyền hồng cầu lắng (HCL) liều lượng 5 ml/kg, hoặc máu toàn phần 10ml/kg, tốc độ truyền cần điều chỉnh theo tình trạng chảy máu và Hct. Thông thường cần truyền trong 1 - 2 giờ, song song đó truyền CPT 10 ml/kg/giờ. Cần xem xét truyền huyết tương đông lạnh để cầm máu. Sau 1 giờ truyền cần đánh giá lại: Nếu lâm sàng cải thiện, Hct $>$ 35% thì tiếp tục giảm dần CPT 7,5 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ và tiếp tục giảm 5 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ. Sau đó đánh giá lại tình trạng lâm sàng, Hct. Nếu còn sốc, hoặc không cải thiện lâm sàng, mạch nhanh, HA còn tụt hoặc kẹt, Hct còn tăng cao thì có thể lập lại truyền CPT 10 - 20 ml/kg/giờ trong 1 giờ, đo HA động mạch xâm lấn, CVP, điều trị toan, xuất huyết, hạ đường huyết, hạ canxi huyết nếu có và xử trí như sốc SXHD nặng.

Khi người bệnh thoát sốc, tỉnh táo, tay chân ấm, thời gian đổ đầy mao mạch $<$ 2 giây, mạch và HA bình thường theo tuổi, nước tiểu $\geq$ 0,5 - 1 ml/kg/giờ, Hct bình thường và CVP 10 - 15 cmH₂O, ScvO₂ $\geq$ 70%, lactate máu $<$ 2 mmol/L, khí máu pH và HCO₃⁻ ở ngưỡng bình thường thì chuyển truyền dung dịch CPT sang dung dịch điện giải 5 ml/kg/giờ trong 3 - 4 giờ, sau đó 3 ml/kg/giờ trong 4 - 6 giờ. Phải theo dõi sát dấu hiệu sinh tồn mỗi giờ và lập lại Hct sau 1 giờ trong 2 giờ đầu, sau đó là mỗi 4 - 6 giờ khi chuyển sang dung dịch điện giải. Có thể xem xét ngưng dịch truyền sau 24 - 48 giờ.

Trong trường hợp khi đã chuyển sang truyền dung dịch điện giải, bệnh nhân có tái sốc, hoặc Hct tăng cao trở lại ($>$ 10% so với trị số ngay trước đó), huyết động học không ổn định thì chuyển trở lại dịch CPT.

Bộ Y tế Việt Nam cũng có điều chỉnh hướng dẫn điều trị sốc SXHD ở trẻ thiếu niên 13 - 16 tuổi, do ở nhóm tuổi này có tình trạng thoát huyết tương ít hơn trẻ em $\leq$ 12 tuổi, nên lượng dịch truyền có thể ít hơn để tránh quá tải dịch. Trong 1 giờ đầu, truyền Ringer lactate hoặc NaCl 0,9% với liều 20ml/kg/giờ sau đó đánh giá lại lâm sàng, Hct. Nếu tình trạng sốc cải thiện nên giảm khối lượng dịch (như phác đồ dành cho trẻ em), với thời gian duy trì ở mỗi mức truyền dịch bằng 1/2 trẻ nhỏ; sau đó duy trì 1,5 ml/kg/giờ trong 12 - 18 giờ. Nếu không cải thiện lâm sàng và Hct còn cao hoặc $\geq$ 40% thì chuyển sang dung dịch CPT với tốc độ như trẻ em, nhưng thời gian giảm

1/2 so với trẻ em. Còn nếu không cải thiện lâm sàng và Hct < 35% hay giảm 20% so với ban đầu cần điều trị như ở trẻ em.

Cần lưu ý, Việt Nam là quốc gia có nhiều người mắc bệnh thalassemia. So với người bình thường, người bệnh thalassemia có chỉ số Hct nền thấp, vì vậy khi Hct tăng 20% so với Hct nền là có tình trạng cô đặc máu. Người bệnh thalassemia thường gặp tổn thương cơ tim, suy tim, gan nhiều hơn và sốc SXHD ở bệnh nhân thalassemia cũng thường nặng hơn ⁽¹⁾. Vì vậy, trong SXHD và SXHD có dấu hiệu cảnh báo ở người bệnh thalassemia cần cân nhắc truyền máu để duy trì Hct 25% đến 30% và tuy không chống chỉ định chung, nhưng cần xem xét khi chỉ định dung dịch natri chlorua 0,9% hoặc Ringer acetate kỹ lưỡng, vì có thể làm tăng gánh nặng lên thận và góp phần vào các biến chứng như nhiễm toan, đặc biệt ở những bệnh nhân có sẵn bệnh gan hoặc suy giảm chức năng thận. Nếu diễn tiến bệnh nhân thalassemia có sốc SXHD nặng, tốc độ dịch truyền natri clorua 0,9% hoặc Ringer acetate chống sốc ban đầu là 15 - 20 ml/kg trong 15 - 30 phút và cần theo dõi sát tình trạng quá tải, suy hô hấp. Truyền máu sớm khi Hct dưới 30% sau khi bù dịch chống sốc. Đo CVP, HA xâm lấn, siêu âm bụng, tim, phổi, X-quang phổi, khí máu động mạch, điện giải đồ, men tim, chức năng gan, thận, chức năng đông máu, đo cung lượng tim (nếu có). Xem xét thuốc vận mạch khi bù đủ dịch nhưng HA còn thấp.

Đối với SXHD ở trẻ nữ nhi dưới 12 tháng tuổi, việc phát hiện sốc thường muộn do ít nghĩ đến chẩn đoán SXHD và HA thường khó đo. Hematocrit bình thường có thể ở mức thấp (30 - 35%) do có thiếu máu sinh lý. Chú ý lượng dịch và tốc độ dịch truyền ở trẻ nữ nhi để tránh nguy cơ quá tải dịch, suy hô hấp ⁽²²⁾.

2.3.1.2. Điều trị sốc sốt xuất huyết dengue nặng

Trường hợp người bệnh vào viện trong tình trạng sốc nặng (mạch quay không bắt được, HA không đo được), hoặc tụt HA nặng (HA tâm thu < 70 mmHg ở trẻ > 1 tuổi), hoặc hiệu áp ≤ 10 mmHg cần phải xử trí khẩn trương. Để người bệnh nằm đầu thấp, cho thở oxy. Truyền dịch nhanh bằng bơm tiêm to, bơm trực tiếp vào tĩnh mạch Ringer lactate, hoặc NaCl 0,9% với liều lượng 20ml/kg trong 15 phút. Đối với trẻ dư cân hoặc béo phì, sử dụng cân nặng hiệu chỉnh để truyền dịch.

Sau đó đánh giá lại mạch và HA người bệnh, có ba khả năng xảy ra:

Nếu mạch rõ, HA bình thường hết kẹt:

- Truyền tiếp dung dịch CPT liều lượng 10 ml/kg trong 1 giờ. Sau đó, nếu cải thiện lâm sàng và Hct giảm ≤ 10% so với mức ban đầu, nên giảm tốc độ truyền CPT xuống 7,5 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ, sau đó 5 ml/kg/giờ trong 1 - 2 giờ.
- Sau đó, nếu thoát sốc và Hct bình thường cần chuyển sang truyền dung dịch điện giải Ringer lactate, hoặc NaCl 0,9% liều lượng 5 ml/kg/giờ trong 2 - 4 giờ, tiếp đến là 2 - 3 ml/kg/giờ trong 24 - 36 giờ.
- Xem xét dừng truyền dịch sau 24 - 48 giờ nếu mạch, HA, Hct trở về bình thường, hoặc nước tiểu đạt ≥ 0,5 ml/kg/giờ.

Nếu mạch nhanh, HA còn kẹt hoặc HA hạ:

- Truyền dung dịch CPT liều lượng 15 - 20 ml/kg/giờ. Nếu cải thiện lâm sàng thì giảm dần tốc độ CPT. Nếu không cải thiện và Hct cao, hoặc còn trên 40% cần truyền lặp lại CPT 10 - 20 ml/kg/giờ. Sau liều dung dịch CPT thứ hai, người bệnh vẫn chưa thoát sốc được xem là thất bại với bù dịch và cần hội chẩn khoa, hội chẩn bệnh viện, hoặc tuyến trên.
- Điều trị toan, xuất huyết, hạ đường huyết, hạ canxi máu, nếu có.
- Xem xét đặt nội khí quản, đo áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP), HA động mạch xâm lấn và đánh giá chức năng tim, nếu đủ khả năng thực hiện được các kỹ thuật này:
 - Nếu $CVP \leq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$: Cần truyền tiếp CPT 10 - 20 ml/kg/giờ, hoặc chỉ định truyền albumin 5% (hoặc 10%) khi tổng lượng dịch CPT $\geq 60 \text{ ml/kg}$ và đang chống sốc CPT $\geq 5 - 10 \text{ ml/kg/giờ}$ kèm albumin $< 2,5 \text{ g/dL}$, hoặc người bệnh suy gan nặng, suy thận, ARDS. Nên dùng albumin 10% trong trường hợp sốc nặng kèm albumin máu thấp dưới 1 g/dL . Chỉ nên truyền albumin phối hợp với CPT khi huyết động học không ổn định. Tốc độ truyền albumin 5 - 20 ml/kg/giờ, tùy thuộc tình trạng huyết động học của bệnh nhân. Trường hợp truyền phối hợp albumin với CPT tổng tốc độ dịch nên $\leq 20 \text{ ml/kg/giờ}$, nếu sử dụng albumin 10% để tránh quá tải. Đánh giá lâm sàng, Hct, albumin máu sau truyền albumin mỗi 4 - 6 giờ. Có thể lặp lại truyền albumin nếu nồng độ albumin máu vẫn dưới $2,5 \text{ g/dL}$ và bệnh nhân vẫn còn thất thoát dịch.
 - Nếu $CVP > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, Hct còn cao, kèm sức cơ bóp cơ tim bình thường nên truyền bằng CPT 5 - 10 ml/kg/giờ. Nếu cải thiện về huyết động học sẽ giảm CPT 5 ml/kg/giờ. Nếu có dấu hiệu quá tải, ngưng dịch và cho thuốc tăng co cơ tim Dobutamin liều 3- 10 $\mu\text{g/kg/phút}$.
 - Nếu $CVP > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ kèm sức cơ bóp cơ tim giảm, chỉ định truyền Dopamin liều lượng 5 - 10 $\mu\text{g/kg/phút}$ có thể kết hợp với truyền CPT. Nếu có dấu hiệu quá tải, ngưng truyền dịch và cho thuốc tăng co cơ tim Dobutamin liều 3 - 10 $\mu\text{g/kg/phút}$. Nếu còn sốc kèm giảm sức cơ bóp cơ tim cần phối hợp thêm adrenaline liều 0,05 - 0,3 $\mu\text{g/kg/phút}$, hoặc phối hợp Noradrenaline liều 0,05 - 1 $\mu\text{g/kg/phút}$ trong trường hợp giảm kháng lực mạch máu.
- Nếu sau liều CPT 15 - 20 ml/kg/giờ, nhưng lâm sàng chưa cải thiện và Hct thấp $< 35\%$ hoặc giảm $> 20\%$ so với ban đầu cần chỉ định truyền máu, tốt nhất là dùng hồng cầu lắng liều lượng 5 ml/kg hoặc máu toàn phần 10 ml/kg. Tốc độ truyền cần tùy theo tình trạng chảy máu và Hct, thường cần truyền trong 1 - 2 giờ, đồng thời với truyền CPT 10 ml/kg/giờ. Xem xét truyền huyết tương đông lạnh để cầm máu. Sau 1 giờ, nếu cải thiện lâm sàng và Hct nên giảm dần tốc độ CPT.

Nếu mạch, HA vẫn không đo được:

- Bơm tĩnh mạch trực tiếp CPT 20 ml/kg trong 15 phút và nên đo CVP để có hướng xử trí. Sau đó, nếu đo được HA và mạch rõ, nên giảm dần tốc độ CPT. Nếu không cải thiện thì đánh giá Hct để quyết định tiếp tục truyền dung dịch CPT nếu Hct còn cao, hoặc truyền máu nếu Hct giảm mà tình trạng huyết động học không cải thiện.
- Thời điểm dừng truyền dịch thường 24 giờ sau khi hết sốc, lâm sàng ổn định, chi ấm, mạch rõ, HA ổn định, tiểu nhiều, Hct ổn định và bệnh nhân có các dấu hiệu của giai đoạn hồi phục, thường vào ngày 6, 7 của sốt. Trong trường hợp sốc SXHD, tổng lượng dịch truyền dao động khoảng 120 - 150ml/kg. Trong trường hợp sốc SXHD nặng, thời gian và thể tích dịch truyền có thể nhiều hơn. Ngưng dịch truyền khi có dấu hiệu quá tải, hoặc dấu hiệu đe dọa phù phổi.
- Chú ý nếu HA kẹt, đặc biệt là sau một thời gian HA đã ổn định cần phân biệt do các nguyên nhân như hạ đường huyết, tái sốc, xuất huyết nội, quá tải truyền dịch, hoặc do tái hấp thu. Cần theo dõi và điều chỉnh rối loạn điện giải, thăng bằng kiềm toan, hạ natri máu thường xảy ra ở hầu hết các trường hợp sốc nặng kéo dài và đôi khi có toan chuyển hóa.

2.3.1.3. Điều trị tình trạng xuất huyết nặng

- Cần cho người bệnh trì hoãn ăn tạm thời và tránh đặt sonde dạ dày. Trong trường hợp xuất huyết tiêu hóa ổ ạt có thể đặt sonde qua đường miệng. Chỉ định tiêm vitamine K1 tĩnh mạch liều 1 mg/kg/ngày, tối đa 20 mg/ngày. Ngoài ra cần chỉ định omeprazole 1 mg/kg truyền tĩnh mạch, hoặc dùng các thuốc ức chế bơm proton khác, như pantoprazol, esomeprazol nếu nghi viêm loét dạ dày.
- Chỉ định truyền máu: Khi $Hct \leq 35\%$ ở những người bệnh đáp ứng kém với khối lượng dịch đã bù ≥ 40 ml/kg, hoặc khi Hct giảm nhanh $> 20\%$ và đáp ứng kém với bù dịch, hoặc khi $Hct \leq 40\%$ kèm đang xuất huyết ổ ạt. Truyền hồng cầu lắng liều 5 - 10 ml/kg hoặc máu toàn phần (mới lấy < 7 ngày) 10 - 20 ml/kg, nên ưu tiên hồng cầu lắng.
- Chỉ định truyền huyết tương tươi đông lạnh (FFP): Khi có rối loạn đông máu nặng ($PT > 2$ lần bình thường, hoặc $INR > 1,5$) kết hợp với ít nhất một trong các tiêu chuẩn như: (i) đang xuất huyết nặng, (ii) có chỉ định chọc màng phổi, màng bụng, (iii) đã truyền máu khối lượng lớn ($\geq 1/2$ thể tích máu). Liều lượng FFP được sử dụng là 10 - 20 ml/kg truyền trong 2 - 4 giờ.
- Chỉ định truyền kết tủa lạnh (Cryoprecipitate): Khi đang có biểu hiện xuất huyết nặng kèm theo fibrinogen < 1 g/L, liều 1 túi/6 kg (1 túi chứa 150 mg fibrinogen).
- Chỉ định truyền tiểu cầu: Khi số lượng tiểu cầu $< 5.000/mm^3$ (cũng nên xem xét tùy từng trường hợp), hoặc khi số lượng tiểu cầu $< 50.000/mm^3$ kèm đang xuất huyết nặng, hoặc khi có chỉ định chọc màng phổi, màng bụng. Liều lượng tiểu cầu cần truyền là 1 đơn vị tiểu cầu đậm đặc/5 kg hoặc 1 đơn vị tiểu cầu chiết tách/10 kg, truyền trong 1 - 2 giờ.

2.3.1.4. Điều trị toan chuyển hóa, hạ đường huyết, hạ canxi huyết, hạ Natri máu

- Nếu có tình trạng toan chuyển hóa (khi pH < 7,35 và/hoặc HCO_3^- < 17): Điều trị bằng dung dịch natri bicarbonate 4,2%, liều lượng 2 ml/kg, truyền tĩnh mạch chậm.
- Nếu hạ đường huyết (< 40 mg/dl): Điều trị bằng Dextrose 30%, liều lượng 1 - 2 ml/kg tiêm tĩnh mạch chậm.
- Nếu có tình trạng hạ canxi huyết (khi canxi ion hóa < 1 mmol/L): Điều trị bằng canxi clorua 10% liều lượng 0,1 - 0,2 ml/kg (tối đa 2 - 5 ml/liều), pha loãng trong 10 - 20 ml dung dịch Dextrose 5%, tĩnh mạch chậm 5 - 10 phút.
- Nếu hạ natri máu nặng kèm rối loạn tri giác (Na^+ < 125 mEq/L): Điều trị bằng natriclorua 3%, liều lượng 4 ml/kg, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, lặp lại khi bù chưa đủ.

2.3.1.5. Điều trị suy tạng nặng

Tổn thương gan, suy gan cấp:

- Phân độ tổn thương gan cấp trong SXHD: Được dựa theo chỉ số men AST và ALT. Tổn thương gan nhẹ khi chỉ số AST, ALT trong khoảng 120 - < 400 U/L, tổn thương trung bình khi chỉ số AST, ALT trong khoảng 400 - < 1000 U/L và tổn thương nặng hoặc suy gan cấp khi AST, ALT $\geq$ 1000 U/L, có hoặc không có bệnh lý não gan.
- Điều trị tổn thương gan cấp trung bình: Nhập viện điều trị. Tránh dùng Ringer lactate, paracetamol và các thuốc ảnh hưởng đến gan khi có tổn thương gan từ mức độ trung bình đến nặng. Hạn chế dùng dung dịch HES. Nên ưu tiên sử dụng dung dịch NaCl 0,9% hoặc Ringer acetate, Dextrosaline.
- Điều trị tổn thương gan nặng, suy gan cấp: Điều trị tương tự tổn thương gan trung bình kèm hỗ trợ hô hấp khi cần. Cần lưu ý điều trị hạ đường huyết, rối loạn điện giải đi kèm, nếu có. Hạn chế khối lượng dịch truyền bằng 2/3 - 3/4 nhu cầu. Tiêm vitamin K1 tĩnh mạch chậm, liều lượng 1 mg/kg, tối đa 20 mg/ngày. Điều trị rối loạn đông máu bằng truyền huyết tương đông lạnh. Kháng sinh khi nghi ngờ nhiễm khuẩn.

Trong bệnh lý não gan:

- Xem xét truyền tĩnh mạch N Acetyl Cystein tấn công: Liều lượng 150 mg/kg truyền tĩnh mạch (TTM) trong 1 giờ khi suy gan cấp, nếu có điều kiện. Duy trì 50 mg/kg TTM trong 4 giờ, sau đó 100 mg/kg TTM trong 16 giờ. Sau đó tiếp tục TTM 6,25 mg/kg/giờ trong 48 - 72 giờ⁽²³⁾. Có thể phối hợp lactulose, thụt tháo.
- Chỉ định lọc máu liên tục CVVHDF: Khi suy đa cơ quan, hoặc thất bại điều trị nội khoa. Chỉ định thay huyết tương, ưu tiên thể tích cao, khi thất bại với lọc máu liên tục, hoặc tổn thương gan nặng, sốc diễn tiến nhanh⁽²⁴⁾.

- Điều trị tăng áp lực nội sọ (nếu có): Mannitol 20% liều 0,5 g/kg/lần TTM nhanh 30 phút, lặp lại mỗi 8 giờ, có thể phối hợp xen kẽ natri clorua 3% liều lượng 4 ml/kg/30 phút, lặp lại mỗi 8 giờ.
- Điều trị hỗ trợ tổn thương gan cần lưu ý chống sốc tích cực, hỗ trợ hô hấp sớm nếu sốc không cải thiện, theo dõi điện giải đồ, đường huyết, khí máu động mạch, amoniac, lactate, đông máu toàn bộ mỗi 4 - 6 giờ để điều chỉnh kịp thời các bất thường nếu có.

Tổn thương thận cấp:

- Tổn thương thận cấp khi tiểu ít < 0,5 ml/kg/giờ và creatinine máu tăng $\geq 1,5 - 2$ lần trị số bình thường, hoặc độ thanh thải creatinine (eCrCl) giảm $\geq 50\%$.
- Cần điều trị chống sốc phối hợp: Bằng dịch truyền, vận mạch, hạn chế dùng HES, xem xét chỉ định albumin. Điều trị bảo tồn tổn thương thận bằng hạn chế dịch, tránh các thuốc có thể tổn thương thận. Theo dõi cân nặng và cân bằng dịch xuất - nhập. Xem xét chọc dẫn lưu ổ bụng khi có tăng áp lực ổ bụng nặng (áp lực bàng quang > 27 cmH₂O).
- Lọc máu liên tục: Khi suy thận cấp hoặc tổn thương đa cơ quan ở bệnh nhân huyết động không ổn định.
- Chạy thận nhân tạo (lọc máu chu kỳ): Khi suy thận cấp kèm theo quá tải, hoặc có hội chứng ure huyết, toan chuyển hóa nặng, tăng kali máu thất bại điều trị nội khoa ở bệnh nhân huyết động đã ổn định.

Sốt xuất huyết dengue thể não:

- Chẩn đoán SXH Dengue thể não khi có rối loạn tri giác, co giật, hoặc có dấu thần kinh khu trú, nhưng cần loại trừ các nguyên nhân khác, như hạ đường huyết, rối loạn điện giải, kiềm toan, giảm oxy máu nặng, xuất huyết não, màng não, viêm não, màng não do nguyên nhân khác.
- Cần cho người bệnh nằm đầu cao 30°, thở oxy. Chống co giật (nếu có) bằng diazepam 0,2 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm, có thể bơm qua đường hậu môn 0,5 mg/kg. Nếu không hiệu quả lặp lại liều thứ hai sau 10 phút, tối đa 3 liều. Nếu thất bại thêm phenobarbital 10 - 20 mg/kg TTM trong 15 - 30 phút.
- Điều trị hạ đường huyết (nếu có): Bằng dextrose 30%, liều lượng 1 - 2 ml/kg (trẻ < 1 tuổi dextrose 10% 2 ml/kg). Điều chỉnh rối loạn điện giải, toan kiềm.
- Nếu có dấu hiệu tăng áp lực nội sọ: Chống phù não bằng mannitol 20% liều 0,5 g/kg/lần TTM nhanh 30 phút, lặp lại mỗi 8 giờ, có thể phối hợp xen kẽ natri clorua 3% liều lượng 4 ml/kg/30 phút, lặp lại mỗi 8 giờ, thở máy để tăng thông khí giữ PaCO₂ 30 - 35 mmHg.
- Chỉ định thuốc hạ nhiệt đặt hậu môn paracetamol liều lượng 10 - 15 mg/kg/lần, ngày 4 lần nếu sốt.

Viêm cơ tim, suy tim:

- Cần đo CVP để đánh giá thể tích tuần hoàn. Kiểm tra X-quang ngực, điện tâm đồ, siêu âm tim, điện giải đồ. Dùng thuốc vận mạch noradrenalin, dobutamin, dopamine, adrenalin, milrinon.
- Xem xét chỉ định ECMO như là biện pháp cuối cùng, trong trường hợp viêm cơ tim gây sốc tim nặng không đáp ứng với điều trị quy ước bằng dịch truyền và thuốc vận mạch, hoặc suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) thất bại với thở máy và điều trị hỗ trợ^(25, 26). Cần đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ chảy máu do giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu trong SXHD nặng khi chỉ định ECMO.

Quá tải dịch

- Biểu hiện quá tải dịch khi bệnh nhân có các dấu hiệu phù mi mắt, phù mặt, chi, tràn dịch ổ bụng nhiều, thở nhanh, tĩnh mạch cổ nổi, gan to, có thể kèm phù phổi, khó thở, ran rít, trào bọt hồng, phổi có ran ẩm, nhịp tim gallop. Trên X-quang có thể thấy hình ảnh phù mô kẽ, phù phổi, CVP cao.
- Trong trường hợp sốc ở ngày 4 hoặc 5 của bệnh, có quá tải dịch, nhưng không có biểu hiện phù phổi, Hct còn cao thì truyền CPT, hoặc albumine 5% liều lượng 10 ml/kg trong 1-2 giờ. Nếu Hct bình thường hoặc thấp nên truyền máu, hoặc truyền hồng cầu lắng liều lượng 5 ml/kg trong 1 giờ.
- Trong trường hợp sốc vào những ngày 6 hoặc 7 của bệnh, có quá tải dịch, nhưng không có biểu hiện phù phổi, huyết động bình thường, Hct bình thường hoặc thấp, thường do hiện tượng tái hấp thu dịch dẫn đến Hct bị pha loãng, cần giảm tốc độ dịch truyền, để người bệnh nằm đầu cao, thở NCPAP hoặc thở máy không xâm lấn. Nên sử dụng vận mạch dopamine hoặc dobutamine. Xem xét dùng thuốc lợi tiểu furosemide vào ngày 7 của bệnh, liều thấp 0,5 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm, sau đó xem xét truyền furosemide liên tục. Theo dõi sát và xem xét ngưng dịch.
- Nếu có tình trạng phù phổi cấp, cần ngưng dịch truyền. Để người bệnh nằm đầu cao, thở NCPAP hoặc thở máy không hoặc xâm lấn. Cho dobutamine 5 - 10 µg/kg/phút, furosemide 0,5 - 1 mg/kg tĩnh mạch chậm, lặp lại sau 1 giờ khi cần và tình trạng huyết động cho phép.

*2.3.2. Điều trị sốt xuất huyết dengue nặng ở người lớn**2.3.2.1. Điều trị sốc sốt xuất huyết dengue*

Người bệnh phải được nhập viện điều trị cấp cứu. Cho thở oxy khi $SpO_2 < 95\%$. Trong 1 giờ đầu, cần bù nhanh lượng huyết tương đã mất, bằng dung dịch điện giải (Ringer lactate hoặc NaCl 0,9%) liều lượng 15 ml/kg/giờ sau đó đánh giá lại lâm sàng, Hct. Nếu lâm sàng cải thiện với mạch giảm, HA bình thường, hiệu áp > 20 mmHg, tiếp tục truyền Ringer lactate hoặc NaCl 0,9% tốc độ 10 ml/kg/giờ trong 2 giờ. Nếu lâm sàng và Hct tiếp tục cải thiện, giảm tốc độ Ringer lactate (hoặc NaCl 0,9%) xuống 6 ml/kg/

giờ truyền trong 2 giờ, sau đó 3 ml/kg/giờ trong 5 - 7 giờ, sau đó 1,5 ml/kg/giờ trong 12 giờ. Ngưng dịch truyền nếu lâm sàng ổn định.

Nếu sau 1 giờ truyền dịch chống sốc lâm sàng và Hct không cải thiện (mạch còn nhanh, nhỏ, HA còn tụt, hiệu áp < 20 mmHg và Hct giảm > 20% Hct lúc vào sốc, hoặc Hct < 35%): Chỉ định truyền máu và điều trị như xuất huyết nặng. Nếu Hct vẫn tăng, không đổi, hoặc giảm Hct < 20% so lúc vào sốc thì chuyển sang truyền dung dịch CPT với liều lượng 10 - 15 ml/kg/giờ trong 1 giờ. Nếu lâm sàng cải thiện, chuyển sang truyền dung dịch điện giải Ringer lactate hoặc NaCl 0,9% tốc độ 10 ml/kg/giờ trong 2 giờ, sau đó 6 ml/kg/giờ trong 2 giờ, sau đó 3 ml/kg/giờ trong 5 - 7 giờ, sau đó 1,5 ml/kg/giờ trong 12 giờ. Đánh giá lâm sàng, Hct sau mỗi lần chuyển tốc độ truyền. Xem xét ngưng dịch truyền sau 24 - 48 giờ nếu lâm sàng ổn định.

Nếu sau liều CPT 10 - 15 ml/kg/giờ trong 1 giờ đầu tiên lâm sàng vẫn không cải thiện, cần đánh giá lại Hct, chú ý liều CPT lặp lại lần hai là 10 ml/kg/giờ. Nếu vẫn không cải thiện lâm sàng thì xử trí như sốc SXHD không đáp ứng dịch truyền.

Trường hợp tái sốc được định nghĩa là sốc trở lại sau khi huyết động ổn định hơn 6 giờ, cần đánh giá lại Hct để có hướng xử trí truyền dịch. Tuy nhiên, thời gian truyền dịch có thể ngắn hơn tùy vào thời điểm tái sốc, lâm sàng và diễn tiến Hct.

Đối với người lớn có thừa cân (với BMI ≥ 25 kg/m²): Cần sử dụng cân nặng hiệu chỉnh để truyền dịch chống sốc, dựa vào công thức cân nặng hiệu chỉnh = Cân nặng lý tưởng + 0,4 x (cân nặng thực - cân nặng lý tưởng). Trong đó, cân nặng lý tưởng (kg) ở nữ là 45,5 + 0,91 x (chiều cao (cm) - 152,4), còn ở nam là 50,0 + 0,91 x (chiều cao (cm) - 152,4).

2.3.2.2. Điều trị sốc sốt xuất huyết dengue nặng

Trường hợp bệnh nhân nhập viện trong tình trạng sốc nặng (mạch không bắt được và HA không đo được): Cần khẩn trương truyền nhanh Ringer lactate hoặc NaCl 0,9% liều lượng 15 ml/kg trong 15 phút, rồi chuyển sang truyền dung dịch CPT 15 ml/kg/giờ trong 1 giờ. Nếu cải thiện lâm sàng với mạch giảm, HA bình thường, hiệu áp > 20 mmHg thì chuyển sang truyền Ringer lactate hoặc NaCl 0,9% liều lượng 15 ml/kg/giờ trong 1 giờ. Nếu không cải thiện lâm sàng thì tiếp tục truyền CPT liều 15 ml/kg/giờ trong 1 giờ.

2.3.2.3. Điều trị tái sốc

Sử dụng dịch CPT để chống sốc, liều từ 10 - 15 ml/kg/giờ. Sau đó, nếu huyết động cải thiện, chuyển sang truyền Ringer lactate hoặc NaCl 0,9% với liều lượng 10 ml/kg/giờ, trong 1 giờ, sau đó giảm liều còn 6 ml/kg/giờ, sau đó 3 ml/kg/giờ, sau đó 1,5 ml/kg/giờ. Lưu ý thời gian duy trì các liều dịch trên có thể giảm tùy thuộc vào lâm sàng, diễn tiến Hct và giai đoạn sốc.

Xem xét truyền phối hợp albumin khi albumin máu $\leq 2,5$ g/dL, kèm theo một trong các tình huống: (i) sốc SXHD có huyết động không ổn định ≥ 6 giờ. (ii) sốc SXHD có huyết động không ổn định sau truyền dịch 40 - 60 ml/kg. (iii) sốc SXHD có tái sốc ≥ 2 lần.

Sử dụng albumin truyền tĩnh mạch liều 1 g/kg trong 4 - 6 giờ. Nếu diễn tiến lâm sàng không thuận lợi, cần kiểm tra lại albumin máu trước khi quyết định truyền thêm albumin.

2.3.2.4. Điều trị xuất huyết nặng

Triệu chứng gợi ý xuất huyết nặng khi có xuất huyết với khối lượng lớn, hoặc xuất huyết tiến triển kèm theo huyết động không ổn định, hoặc sau khi đã điều trị chống sốc nhưng huyết động không ổn định và có Hct giảm nhanh ($> 20\%$ so với Hct lúc vào sốc), hoặc Hct $< 35\%$, hoặc sốc không cải thiện sau khi truyền dịch 40 - 60 ml/kg, hoặc Hct thấp khi vào sốc, toan chuyển hóa kéo dài, tiến triển xấu, mặc dù HA tâm thu bình thường, đặc biệt khi có đau bụng, chướng bụng.

Tiếp tục chống sốc bằng dung dịch điện giải (trong khi chờ truyền hồng cầu lắng). Truyền hồng cầu lắng liều lượng 5 - 10ml/kg, hoặc bằng máu toàn phần 10 - 20ml/kg trong vòng 1 - 2 giờ. Điều chỉnh rối loạn đông máu. Cầm máu bằng băng ép tại chỗ, nhét bắc hoặc gạc mũi trước/sau, nội soi can thiệp cầm máu dạ dày, tá tràng ⁽²⁷⁾. Sử dụng thuốc ức chế bơm proton nếu người bệnh có biểu hiện gợi ý xuất huyết tiêu hóa trên, hoặc có tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng ⁽²⁸⁾. Xem xét sử dụng vitamin K nếu người bệnh có biểu hiện suy gan nặng.

2.3.2.5. Điều trị suy tạng nặng

Tổn thương gan nặng, suy gan cấp:

Theo dõi hỗ trợ hô hấp sớm và chống phù não. Tránh các thuốc gây tổn thương gan. Điều trị hạ đường huyết, rối loạn điện giải, rối loạn đông máu theo chỉ định. Kháng sinh khi nghi ngờ nhiễm khuẩn.

Điều trị bệnh lý não gan bằng lactulose và/hoặc thụt tháo. Cho kháng sinh metronidazol hoặc rifaximin.

Khi bệnh nhân có biểu hiện suy gan cấp với bệnh cảnh não gan kèm theo $\text{INR} \geq 1,5$, hoặc đánh giá chỉ số MELD score ≥ 15 : Cần xem xét truyền tĩnh mạch Nacetyl cystein liều lượng 100 mg/kg/24 giờ pha trong 1000 ml glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, truyền trong 3 - 5 ngày. Không nên sử dụng N acetyl cystein ở phụ nữ có thai, hoặc người có cơ địa thiếu men G6PD.

Xem xét thay huyết tương và/hoặc điều trị thay thế thận liên tục khi thất bại điều trị với N acetyl cystein sau 24 - 48 giờ (không cải thiện về tri giác và/hoặc MELD score), hoặc có biểu hiện suy gan cấp kèm một trong các yếu tố, như tổn thương thận cấp, bilirubin toàn phần $\geq 200 \mu\text{mol/L}$, $\text{INR} \geq 2,5$, $\text{NH}_3 \geq 150 \text{ mmol/L}$, lactate máu $\geq 5 \text{ mmol/L}$ kèm sốc không đáp ứng hồi sức nội khoa hoặc $\text{pH} < 7,35$.

Tổn thương thận cấp:

Chẩn đoán tổn thương thận cấp khi có một trong các tiêu chuẩn creatinine máu tăng $\geq 0,3 \text{ mg\%}$ ($26,5 \mu\text{mol/L}$) trong 48 giờ, hoặc creatinine máu tăng $\geq 1,5$ lần giá trị nền (hoặc trong 7 ngày trước đó), hoặc nước tiểu $< 0,5 \text{ ml/kg/giờ}$ trong 6 giờ.

Điều trị chống sốc nếu có, cân bằng dịch xuất - nhập, tránh thuốc gây tổn thương thận. Xem xét chỉ định điều trị thay thế thận trong các tình huống sau:

- Toan chuyển hóa mất bù ($\text{pH} < 7,35$ và $\text{HCO}_3^- < 17$) kèm theo một trong các yếu tố, như lactate động mạch ≥ 4 mmol/L, lactate động mạch tăng hơn so với trị số trước đó, huyết động không ổn định, hoặc có tổn thương các tạng khác (gan, thận, tim...).
- Người bệnh cần truyền dịch, máu và/hoặc chế phẩm máu, nhưng có nguy cơ phù phổi (tràn dịch đa màng lượng lớn, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ hoặc $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$, $\text{A-aDO}_2 \geq 250$ hoặc có dấu hiệu suy tim cấp), đã thất bại hoặc không thể điều trị nội khoa (thuốc lợi tiểu, dẫn mạch).
- Tổn thương thận cấp có biến chứng không đáp ứng điều trị nội khoa. Thất bại hoặc không thể điều trị nội khoa (thuốc lợi tiểu, dẫn mạch).
- Tổn thương thận cấp có biến chứng không đáp ứng điều trị nội khoa.

Sốt xuất huyết dengue thể não:

Chẩn đoán SXHD thể não dựa vào các tình trạng, như có rối loạn tri giác, co giật hoặc có dấu thần kinh khu trú và đã loại trừ các nguyên nhân khác (như hạ đường huyết, rối loạn điện giải, kiềm toan, giảm oxy máu nặng, xuất huyết não, màng não, viêm não, màng não do nguyên nhân khác).

Điều trị bao gồm cho nằm đầu cao 30° , thở oxy nếu có giảm oxy máu. Đặt nội khí quản bảo vệ đường thở các trường hợp mê sâu. Chống co giật, điều trị hạ đường huyết, rối loạn điện giải, kiềm toan, hạ sốt nếu có.

Viêm cơ tim, suy tim:

Chẩn đoán viêm cơ tim, suy tim khi có đau ngực, khó thở, tim nhanh, sốc, tăng men tim, thay đổi điện tâm đồ, hình ảnh học (siêu âm, X-quang).

Điều trị bao gồm theo dõi và hỗ trợ hô hấp sớm. Đo CVP, hoặc các biện pháp đánh giá huyết động khác để hỗ trợ điều chỉnh huyết động, khi có rối loạn. Sử dụng vận mạch noradrenalin, dobutamin, dopamine, adrenalin. Chú ý điều chỉnh điện giải và xem xét chỉ định ECMO.

2.3.2.6. Điều trị SXHD ở phụ nữ có thai

Đặc điểm SXHD ở phụ nữ có thai (PNCT):

Thay đổi sinh lý 3 tháng cuối của thai kỳ làm mạch nhanh (tăng 10 - 15 lần/phút), HA thấp (HA tâm thu giảm 5 - 10 mmHg), tăng cân nhanh và Hct giảm còn 31-41% (3 tháng đầu), 30-39% (3 tháng giữa), 28-40% (3 tháng cuối).

SXHD ở PNCT thường diễn biến nặng hơn, có nhiều biến chứng, có nguy cơ sinh non, nhẹ cân, nguy cơ biến chứng cao khi có xuất huyết khi sinh và sau sinh. Biến chứng xuất huyết nặng thường gặp khi sinh hoặc phẫu thuật ở giai đoạn nguy hiểm từ ngày 3 đến ngày 6 và có liên quan với tình trạng giảm số lượng tiểu cầu. Tuy nhiên, SXHD không phải là lý do chấm dứt thai kỳ. Cần lưu ý trẻ sơ sinh có thể mắc SXHD lây truyền từ mẹ.

Điều trị SXHD ở phụ nữ có thai:

- Đối với thể SXHD: Điều trị tương tự phụ nữ không mang thai. Xét nghiệm công thức máu và Hct ở ngày 1 hoặc ngày 2 để phát hiện sớm biểu hiện cô đặc máu (nghi SXHD nếu tiểu cầu giảm kèm Hct tăng >10%). Hct tăng khi > 38 - 40% (nếu không có Hct nền ở ngày 1, 2).
- Đối với SXHD có dấu hiệu cảnh báo: Điều trị tương tự phụ nữ không mang thai. Đau bụng cần phân biệt với đau bụng do chuyển dạ. Tránh chuyển dạ hoặc can thiệp phẫu thuật trong giai đoạn này. Do mang thai nên khó phát hiện tràn dịch màng bụng.
- Đối với SXHD có sốc: Cần chẩn đoán phân biệt tình trạng giảm tiểu cầu với các bệnh lý khác liên quan đến sản khoa, như hội chứng HELLP, bệnh gan thoái hóa mỡ cấp, nhiễm trùng... Cần theo dõi sát tim thai. Truyền dịch chống sốc tương tự phụ nữ không mang thai. Khi truyền dịch cần lưu ý, trong 6 tháng đầu của thai kỳ tính theo cân nặng như ở người lớn bình thường. Ở người phụ nữ có thai 3 tháng cuối của thai kỳ cần sử dụng cân nặng hiệu chỉnh (với cân nặng thực là cân nặng tại thời điểm nhập viện).
- Nếu có xuất huyết nặng: Cần chỉ định truyền máu và chế phẩm máu tương tự phụ nữ không mang thai, duy trì Hct $\geq 35\%$. Cần loại trừ các bệnh lý của sản khoa gây xuất huyết, như nhau bong non, nhau tiền đạo, nhau cài răng lược, thai ngoài tử cung vỡ, vỡ tử cung, vỡ mạch máu bất thường...

Can thiệp sản khoa:

Nếu có chỉ định bắt buộc chấm dứt thai kì: Có thể cân nhắc trong giai đoạn đầu của bệnh (≤ 3 ngày đầu) khi tiểu cầu $\geq 130.000/\text{mm}^3$.

Trong giai đoạn nguy hiểm, tránh khởi phát chuyển dạ hoặc mổ lấy thai. Nên trì hoãn cho đến giai đoạn hồi phục bằng thuốc cắt cơn co tử cung (nếu không có chống chỉ định sản khoa). Khi tính mạng mẹ bị đe dọa, cần hội chẩn để đưa ra quyết định chấm dứt thai kỳ. Nếu có chỉ định do thai, cần hội chẩn đa chuyên khoa để đưa ra các chỉ định cần can thiệp.

Nếu có dấu hiệu chuyển dạ cần dự trữ máu và truyền máu khi có chỉ định. Truyền tiểu cầu đậm đặc trong vòng 6 giờ trước khi chuyển dạ và trong khi sinh, duy trì tiểu cầu $> 50.000/\text{mm}^3$ nếu sinh đường âm đạo và $> 75.000/\text{mm}^3$ nếu mổ lấy thai.

Nếu thai lưu, cần loại trừ các bệnh lý không thể trì hoãn khởi phát chuyển dạ, như tiền sản giật, sản giật, hội chứng HELLP, nhiễm trùng, xuất huyết do nguyên nhân sản khoa. Có thể trì hoãn chấm dứt thai kỳ ≥ 1 tuần nếu tổng trạng sản phụ tốt, ối còn, không kèm các nguyên nhân trên. Lưu ý, nếu trì hoãn chấm dứt thai kỳ > 48 giờ, cần xét nghiệm đông máu ≥ 2 lần/tuần.

Trẻ sinh từ mẹ bị sốt xuất huyết dengue: Có thể mắc SXHD ngay do mẹ lây truyền trước, hoặc khi sinh (khoảng 6%). Trẻ cần được xét nghiệm

công thức máu và huyết thanh chẩn đoán. Phần lớn SXHD ở trẻ sơ sinh là thể bệnh nhẹ, sốt thường xuất hiện sớm từ ngày 1 đến ngày 6 sau sinh, vì vậy trẻ cần được theo dõi sát trong những ngày đầu tiên⁽²⁹⁾. Cần tiếp tục cho trẻ bú mẹ. Chuyển khoa sơ sinh khi trẻ có dấu hiệu nặng, suy hô hấp.

Can thiệp ngoại khoa

Đối với các tình huống ngoại khoa, cần hội chẩn bác sĩ ngoại khoa và truyền tiểu cầu trong vòng 6 giờ trước và trong khi can thiệp ngoại khoa với mục tiêu tiểu cầu $> 75.000/\text{mm}^3$.

3. Tiêu chuẩn cho người bệnh xuất viện

Người bệnh có thể xuất viện khi hết sốt ít nhất 2 ngày, tỉnh táo, ăn uống được, mạch, HA bình thường, không khó thở hoặc suy hô hấp do tràn dịch màng bụng hay màng phổi, không xuất huyết tiến triển, AST và ALT < 400 U/L, Hct trở về bình thường và số lượng tiểu cầu khuynh hướng hồi phục $> 50.000/\text{mm}^3$.

Tài liệu tham khảo

1. WHO. Handbook for clinical management of dengue. Geneva 2012.
2. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. BMC Infect Dis. 2006;6:123.
3. WHO. Chikungunya 2025 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>].
4. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JA. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. Revista Médica del Hospital General de México. 2018;81(3):146-53.
5. Mishra B, Singhal L, Sethi S, Ratho RK. Leptospirosis coexistent with dengue Fever: a diagnostic dilemma. J Glob Infect Dis. 2013;5(3):121-2.
6. Tran HTD, Schindler C, Pham TTT, Vien MQ, Do HM, Ngo QT, et al. Simple clinical and laboratory predictors to improve empirical treatment strategies in areas of high scrub typhus and dengue endemicity, central Vietnam. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(5):e0010281.
7. Rajapakse S. Dengue shock. J Emerg Trauma Shock. 2011;4(1):120-7.
8. Ranjit S, Kissoon N, Gandhi D, Dayal A, Rajeshwari N, Kamath SR. Early differentiation between dengue and septic shock by comparison of admission hemodynamic, clinical, and laboratory variables: a pilot study. Pediatr Emerg Care. 2007;23(6):368-75.
9. McFarlane ME, Plummer JM, Leake PA, Powell L, Chand V, Chung S, et al. Dengue fever mimicking acute appendicitis: A case report. Int J Surg Case Rep. 2013;4(11):1032-4.
10. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva 2009.
11. Kalayanaroop S, Vangveravoong M, Vatcharasaevae V. Clinical practice guidelines of Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever management for Asian economic community 2014.
12. Management of Dengue Infection in Adults Ministry of Health Malaysia, 2015.
13. Management of dengue fever in children Ministry of Health Malaysia, 2020.
14. Revised dengue clinical case management guidelines Republic of the Philippines, Department of Health, 2011.
15. National guidelines for clinical management of Dengue fever Ministry of Health India, 2023.
16. Guidelines on Management of Dengue Fever & Dengue Haemorrhagic Fever In Children and Adolescents Ministry of Health Sri Lanka, 2012.
17. Guidelines for clinical case management of dengue fever/ dengue hemorrhagic fever/ dengue shock syndrome 2011 in Pakistan context Ministry of Health Pakistan, 2011.

18. National guidelines for clinical management of dengue Ministry of Health and Sports, Myanmar 2021.
19. Verdeal J. C. R, Costa Filho R, Vanzillotta C, Macedo G. L, Bozza F. A, L T. Guidelines for the management of patients with severe forms of dengue. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):125-33.
20. Tình hình sốt xuất huyết năm 2024. Bộ Y tế, 2024. Available from: https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-dia-phuong/-/asset_publisher/gHbla8vOQDuS/content/ca-nuoc-a-ghi-nhan-114-900-ca-mac-sot-xuat-huyet-van-co-benh-nhan-vao-vien-trong-tinh-trang-nang?inheritRedirect=false.
21. Tawfique M, Un Nabi, K. N., Chowdhury, T., Akter, J., & Huq, N. . Role of Albumin Infusion in Treatment outcome and Preventing DSS in Children with DF: A quasi Experimental Study. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. 2023;41(40):51-62.
22. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Le BL, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis*. 2004;189(2):221-32.
23. Sriphongphankul H, Liabsuetrakul T, Osatakul S. Clinical Outcomes of Children Diagnosed Dengue-Associated Acute Liver Failure with or without N-Acetylcysteine Treatment: A Retrospective Cohort Study. *J Trop Pediatr*. 2021;67(2).
24. Polpichai N, Saowapa S, Wattanachayakul P, Danpanichkul P, Trongtorsak A, Chan SY, et al. Role of Plasma Exchange and Combining Therapies in Dengue-Associated Acute Liver Failure: A Systematic Review of Individual Cases. *J Clin Exp Hepatol*. 2025;15(1):102407.
25. Vuppali NK, Pandey A, Torkadi R, Pallapotu S, Ramadoss N, Dharmapuram AK, et al. Fulminant dengue myocarditis requiring VA ECMO support. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2018;6(3):155-6.
26. Teyseyre L, Levy Y, Renou A, Vidal C, Larghi M, Biland G, et al. Case Report: Refractory Shock due to Fulminant Dengue Myocarditis Treated with Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Report of Four Cases. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;104(2):552-6.
27. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-32.
28. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):899-917.
29. Nguyen TM, Huan VT, Reda A, Morsy S, Nam Giang HT, Tri VD, et al. Clinical features and outcomes of neonatal dengue at the Children's Hospital 1, Ho Chi Minh, Vietnam. *J Clin Virol*. 2021;138:104758.

CHƯƠNG 11. BỆNH LÝ HỌC TRONG NHIỄM TRÙNG VI RÚT DENGUE

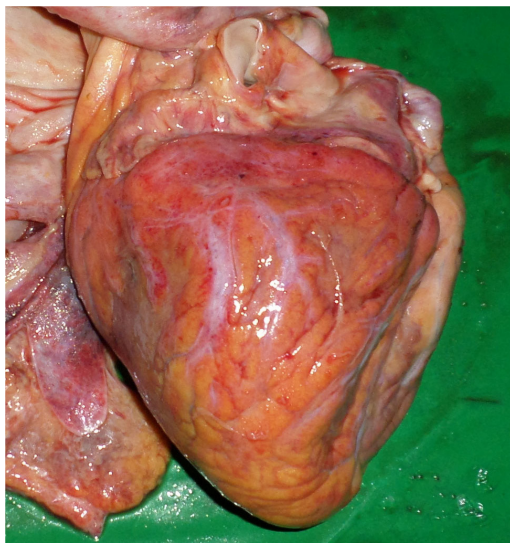
GS. TS. Nguyễn Văn Kính, GS. TS. Bùi Vũ Huy

Trong bệnh cảnh của bệnh SXHD, nhiều nghiên cứu lâm sàng đã mô tả biểu hiện tổn thương của các cơ quan khác nhau. Một đặc điểm quan trọng trong nhiễm trùng DENV là các vi rút có tính hướng tế bào, tính hướng mô, điều này có liên quan với cơ chế bệnh sinh trong SXHD. Tuy nhiên cho đến nay, cơ chế bệnh sinh trong nhiễm trùng DENV vẫn chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Vì vậy, việc nghiên cứu các dữ liệu giải phẫu bệnh lý không chỉ giúp xác định các tổn thương bệnh lý, mà còn góp phần làm sáng tỏ về cơ chế bệnh sinh trong nhiễm trùng DENV ⁽¹⁻⁴⁾. Chương này trình bày về các dữ liệu tổn thương giải phẫu bệnh lý tại các cơ quan do nhiễm trùng DENV, được tra cứu từ các báo cáo trên toàn cầu.

Trong nhiều thập kỷ, kể từ khi các trường hợp tử vong do SXHD được ghi nhận, đã có một số công trình nghiên cứu về tổn thương giải phẫu bệnh, trên các tiêu bản đại thể và vi thể ⁽⁵⁾. Tuy nhiên, hầu hết các tài liệu là các báo cáo trong thập kỷ 60 - 70 của thế kỷ 20, thuộc giai đoạn đầu của dịch bệnh SXHD. Điển hình là công trình của Bhamarapravati, N (năm 1967) ⁽⁶⁾. Trong những thập kỷ tiếp theo, mặc dù đã có một số lượng lớn người bệnh SXHD tử vong được ghi nhận, nhưng không có nhiều báo cáo nghiên cứu về các tổn thương giải phẫu bệnh. Một số ý kiến cho rằng, những hạn chế này chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, như liên quan với các tập tục văn hóa và tôn giáo tại địa phương, do các gia đình, người thân thường lựa chọn chôn cất, không đồng ý khám nghiệm tử thi. Hơn thế nữa, hầu hết các trường hợp tử vong xảy ra ở những khu vực khó khăn, nơi các điều kiện và công nghệ để thực hiện các kỹ thuật đánh giá phù hợp bị hạn chế. Ngoài ra, việc đánh giá mô bệnh học cũng bị hạn chế liên quan với thời điểm, mà các mẫu bệnh phẩm cần được thu nhận, cũng như sự đòi hỏi các kỹ thuật cần được áp dụng cũng khác nhau ^(1, 2).

Mặc dù trong những năm gần đây không có nhiều công trình nghiên cứu giải phẫu bệnh được công bố, nhưng các công trình về sau này đã áp dụng nhiều kỹ thuật hiện đại. Điều này đã giúp làm sáng tỏ thêm các tổn thương bệnh lý trong bệnh SXHD. Các công trình nghiên cứu được công bố, tuy chưa thể đại diện để phản ánh đích tác động của DENV và các giai đoạn tiến triển của bệnh, nhưng có giá trị để tham khảo ^(1, 7).

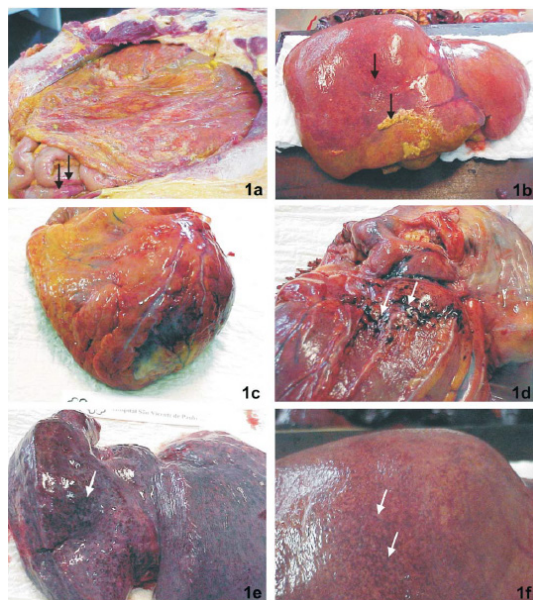
1. Tổn thương đại thể



Hình 11.1. Viêm xuất huyết màng ngoài tim và dưới màng tim ⁽⁸⁾

Các mô tả tổn thương đại thể ở người bệnh SXHD tử vong, đã được một số công trình công bố, tại các nước Đông Nam Á, ngay trong các đợt dịch bệnh đầu tiên. Cụ thể, tại Thái Lan có các báo cáo của Nelson (năm 1960), Piyaratn (năm 1961), Bhamarapravati và cộng sự (năm 1967), hoặc tại Singapore của Burke (năm 1968), tại Philippines của Fresh và cộng sự (năm 1969) và tại Myanmar của Aung - Khin và cộng sự (năm 1975) ⁽⁹⁾. Đặc biệt là các báo cáo được thực hiện trên 100 trường hợp giải phẫu bệnh của Bhamarapravati, N ⁽⁶⁾, hoặc của Burke ⁽¹⁰⁾.

Nói chung, trên đại thể các mô tả đều ghi nhận, tổn thương thường gặp là xuất huyết dưới da, đặc biệt là tại vị trí tiêm truyền và trên bề mặt của nhiều cơ quan, bao gồm tim, phổi, thận và gan. Các cơ quan gan và lách to hơn bình thường về kích thước, với các mức độ khác nhau. Tuyến thượng thận sưng to cũng được mô tả trong một số trường hợp. Có tình trạng tràn dịch tại một số khoang ảo (màng bụng, màng phổi). Tràn dịch thường là thanh dịch, hoặc thanh dịch máu, hiếm gặp xuất huyết phúc mạc. Các nghiên cứu cũng ghi nhận, có tình trạng xuất huyết lan rộng ở đường tiêu hóa trên hầu hết các trường hợp tử vong ^(9, 11). Một nghiên cứu thực hiện dựa trên kết quả nội soi dạ dày tá tràng đã ghi nhận, những trường hợp xuất huyết tiêu hóa có liên quan với tiền sử loét dạ dày tá tràng ⁽¹²⁾. Theo ghi chép của Lê Đăng Hà ⁽¹³⁾, ngoài biểu hiện xuất huyết, các cơ quan như lách, thận có thể có biểu hiện sung huyết. Niêm mạc bề thận có một số chấm chảy máu nhỏ, hoặc tập trung thành từng đám khoảng 1-2 cm. Khoảng 3/4 số người bệnh có tràn dịch tại các khoang ảo, tim có xuất huyết dưới nội mạc và vách liên thất trái, gan to khoảng 1/3 số trường hợp, các tổ chức sau phúc mạc phù nề. Theo Burke, tại hệ thần kinh trung ương có sung huyết và xuất huyết màng não, nhưng hiếm gặp xuất huyết nội sọ ⁽¹⁰⁾.



Hình 11.2. Hình ảnh tổn thương đại thể tại gan, ruột, tổ chức phổi, tim và lách

A: xuất huyết ở màng phổi và xuất huyết ở thanh dịch trên đường ruột; B: gan - sung huyết gan (mũi tên) trên bề mặt gan được bao phủ bởi dịch tiết do loét và thủng tá tràng (mũi tên); C và D: tim xuất huyết (mũi tên), viêm màng ngoài tim do fibrin; E: phổi - xuất huyết (mũi tên) của màng phổi; F: lách - sung huyết lách và ổ xuất huyết (mũi tên)⁽¹⁴⁾.



Hình 11.3. Các đốm xuất huyết trên bề mặt thận và niêm mạc bàng quang⁽¹⁵⁾

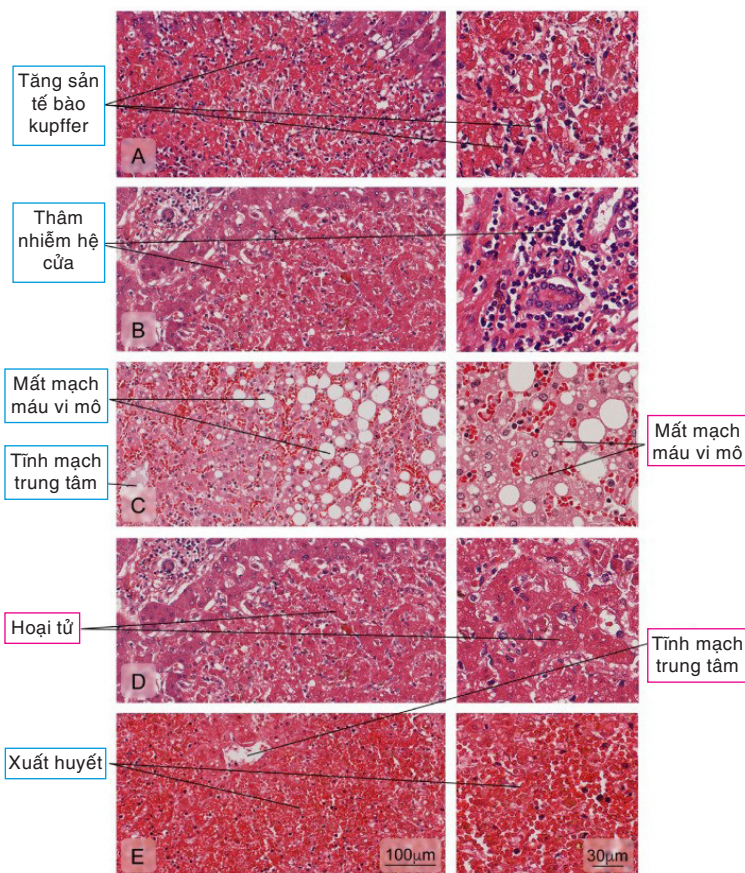
2. Tổn thương mô bệnh học và xác định sự hiện diện của kháng nguyên DENV

Trong bệnh lý mô học bệnh SXHD, ngoài việc đánh giá trên các mẫu bệnh phẩm tìm các bằng chứng tổn thương vi thể bằng kính hiển vi quang học, kính hiển vi điện tử..., nhiều công trình nghiên cứu đã báo cáo các bằng chứng về sự có mặt của kháng nguyên DENV, dựa trên các kỹ thuật miễn

dịch huỳnh quang trực tiếp và gián tiếp, kỹ thuật hóa mô miễn dịch. Các bằng chứng đã chứng minh DENV có mặt trong các tế bào nội mô và tế bào Kupffer gan, các tế bào ống thận, các đại thực bào phế nang và nội mô, mặc dù tại các vị trí này rất khó ghi nhận được quá trình nhân lên của DENV ⁽¹⁶⁾.

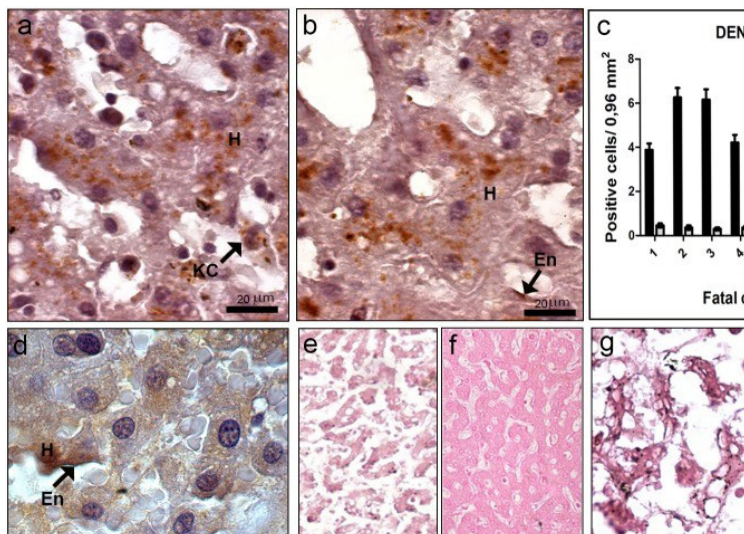
2.1. Gan

Trên lâm sàng, nhiễm trùng DENV có thể gặp tình trạng gan to và tăng men gan. Tuy nhiên, trên vi thể, tổn thương tại gan rất khác nhau về mức độ nghiêm trọng ⁽⁹⁾. Hình ảnh vi thể thường thấy là tình trạng tắc nghẽn mạch máu tại các xoang gan, nhiễm mỡ và hoại tử tế bào gan (Hình 11.4). Tình trạng hoại tử thường xảy ra ở trung tâm và vùng giữa với sự hiện diện của các bào gan chết theo chương trình. Các thâm nhiễm viêm đặc hiệu, gồm cả thâm nhiễm tế bào lympho ở khoảng cửa thường không phát hiện được ^(7, 9, 16). Dưới kính hiển vi quan sát được các tế bào gan sưng phồng, các tế bào Kupffer phình to và hoại tử bên trong, tạo nên hình ảnh các tế bào bắt màu axit với các không bào mỡ (thể councilman). Đôi khi thấy bạch cầu đơn nhân trong các xoang và thỉnh thoảng ở khoảng cửa. Trong một vài trường hợp tử vong có thể thấy hoại tử tế bào gan lan rộng và có vàng da trên lâm sàng ⁽¹³⁾.



Hình 11.4. Tổn thương vi thể tại mô gan

A) Tăng sản tế bào Kupffer; B) Thâm nhiễm bạch cầu tĩnh mạch cửa; C) Thoái hóa mỡ gan (dạng túi nhỏ và dạng đại thể); D) Một vùng hoại tử mất sự sắp xếp xuyên tâm của các mảng tế bào gan, nhuộm màu ưa eosin nhạt và nhân pyknotic hoặc không có nhân; E) Xuất huyết. Nhuộm hematoxylin và eosin ⁽¹⁷⁾.

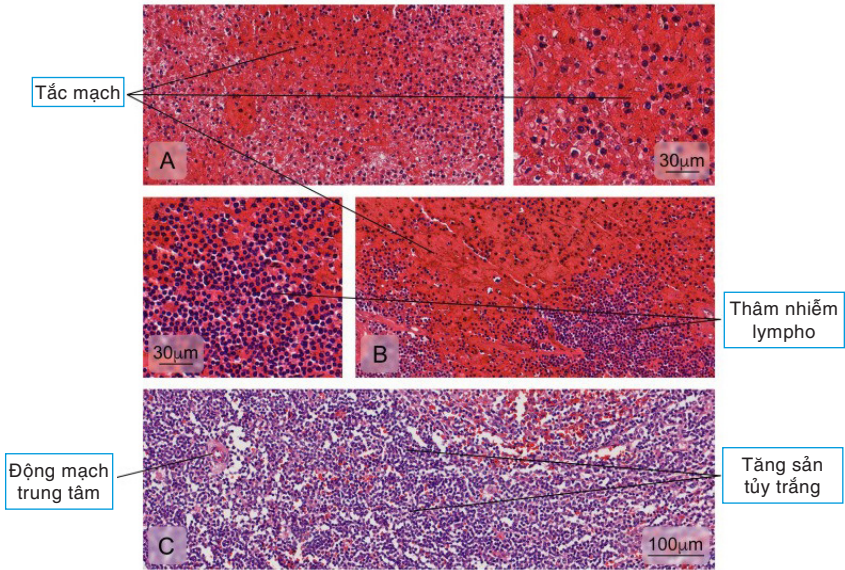


Hình 11.5. Phát hiện kháng nguyên DENV trong tế bào gan

(a-b) Phát hiện kháng nguyên DENV-3, bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong tế bào gan (H), tế bào Kupffer (KC) và nội mô (En); (c) Định lượng tế bào gan và tế bào Kupffer trình diện kháng nguyên DENV; (d) Phát hiện DENV protein NS3 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong tế bào gan (H), tế bào Kupffer (KC) và nội mô (En); (e-g) Phát hiện RNA sợi âm của DENV-3 bằng kỹ thuật lai tại chỗ. Các trường hợp có và không có dấu dò (lần lượt là e và g); (f) Là một trường hợp không phải SXHD được ủ với dấu dò. Các mũi tên chỉ nhuộm dương tính trong tế bào gan (H) ⁽⁷⁾.

Các kháng nguyên DENV: Các công trình nghiên cứu và y văn ghi nhận được sự có mặt của kháng nguyên DENV tại các tế bào Kupffer và tế bào nội mô xoang ^(9, 13, 18-20). Dựa vào vị trí của kháng nguyên DENV cho thấy, có thể hiện tượng này đã xảy ra tiếp ngay sau hiện tượng thực bào, không phải là biểu hiện của sản phẩm nhiễm trùng. Có sự giống nhau về bệnh lý tại mô gan giữa bệnh SXHD và bệnh vi rút sốt vàng. Thể “Councilman” (các chất lắng đọng trong tế bào chất ưa axit, không phải các thể vùi chứa vi rút) được cho là đặc trưng của bệnh vi rút sốt vàng, nhưng cũng có thể thấy trong bệnh SXHD ⁽¹⁶⁾. Hoại tử tế bào gan trong bệnh SXHD chủ yếu là ở vùng cận trung tâm (sốt vàng ở vùng giữa), nhưng vẫn có thể có sự chổng chéo giữa các bệnh (Hình 11.5). Trên kỹ thuật hóa mô miễn dịch, kháng nguyên vi rút sốt vàng thường khu trú ở tế bào gan và có các đặc điểm thâm nhiễm lymphocytic quanh khoảng cửa, có các ổ hoại tử tế bào gan rải rác và có sự phân ly các tế bào gan ⁽⁹⁾.

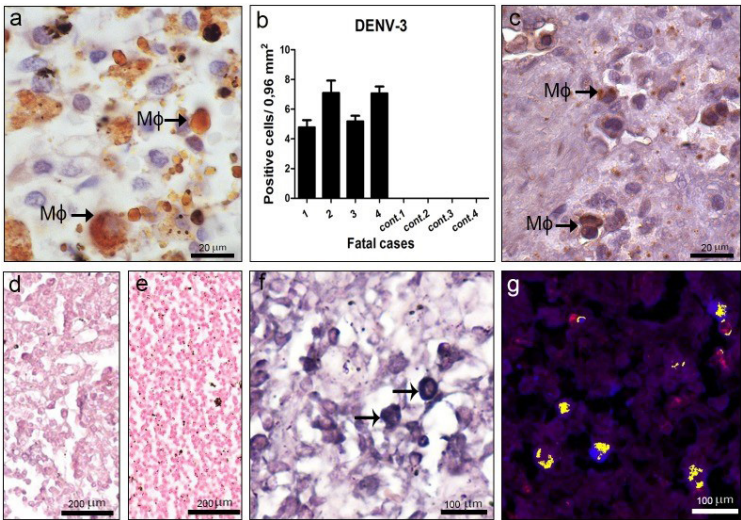
2.2. Lách



Hình 11.6. Minh họa các biến đổi khác nhau tại mô lách

A) Tắc nghẽn xoang tĩnh mạch ở tủy đỏ; B) Thâm nhiễm tế bào lympho tương bào ở tủy đỏ và C) Tăng sản tủy trắng. Nhuộm hematoxylin và eosin ⁽¹⁷⁾.

Trong bệnh SXHD, tủy đỏ thường bị tắc nghẽn và có sự mở rộng vào tủy trắng (Hình 11.6). Có các nguyên bào miễn dịch và là đặc điểm nổi bật, đôi khi có các tế bào có hai nhân. Ngoài ra còn quan sát thấy các nang ở các giai đoạn hoạt hóa khác nhau và có sự suy giảm tế bào lympho ⁽⁹⁾. Theo Póvoa, T. F. tại lách có sự phá hủy đáng kể ở trung tâm và teo nang lymphoid, có thể liên quan đến sự giảm số lượng tế bào lympho T ⁽⁷⁾.

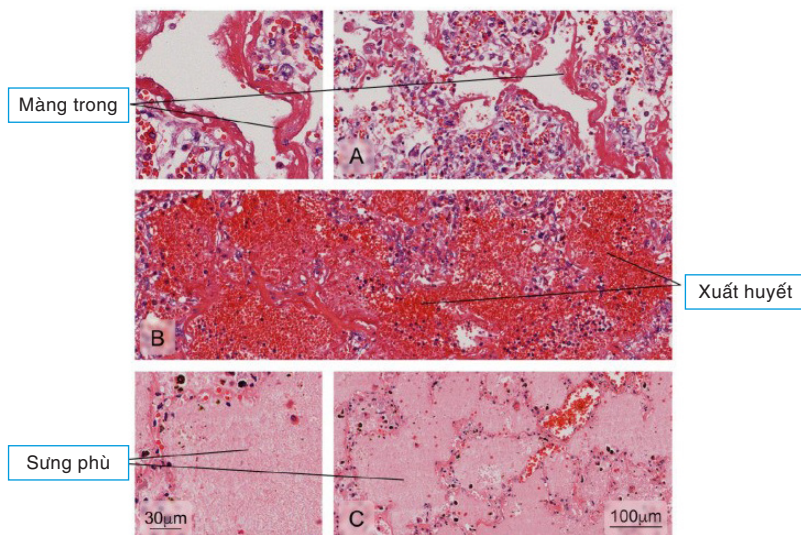


Hình 11.7. Phát hiện kháng nguyên DENV tại lách

Phát hiện kháng nguyên DENV-3 (a) và đặc biệt là protein NS3 (c) bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong đại thực bào (Mφ); (b) định lượng tế bào trình diện kháng nguyên DENV; (d–f) phát hiện sợi RNA âm của vi rút bằng kỹ thuật lai tạo tại chỗ. Các trường hợp không có hoặc có dấu dò (lần lượt là d và f); (e) Là trường hợp không mắc SXHD được ủ với dấu dò. Mũi tên chỉ nhuộm dương tính ở đại thực bào; (g) đồng định vị sợi RNA âm của vi rút (xanh huỳnh quang) và CD68 (đỏ huỳnh quang) để nhận dạng đại thực bào. Các tế bào trình diện cả hai kỹ thuật nhuộm đều thấy huỳnh quang màu vàng ⁽⁷⁾

Các kháng nguyên DENV: Đã được một số nghiên cứu và y văn mô tả (Hình 11.7). Các kháng nguyên DENV có thể phát hiện được trong các đại thực bào, đôi khi ở dạng lưới, trong các tế bào nội mô và trong tủy trắng, bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch ^(13, 18, 19). Jessie và cộng sự cũng xác định được các RNA của DENV được cố định vào các tế bào đơn nhân ở lách, bằng kỹ thuật lai tạo tại chỗ ⁽¹⁹⁾.

2.3. Phổi



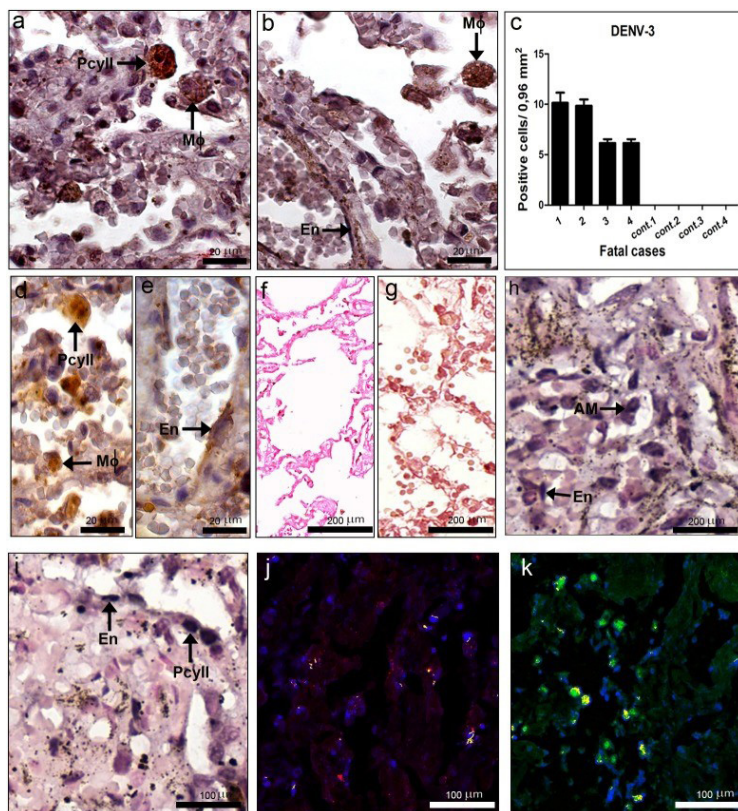
Hình 11.8 Những bất thường tại mô phổi ở các trường hợp tử vong do DENV

A) Hình thành màng trong đặc trưng của tổn thương phế nang lan tỏa (DAD); B) Xuất huyết nghiêm trọng ở phế nang; C) Dịch thanh dịch ở các vùng phế nang (phù nề). Nhuộm hematoxylin, eosin ⁽¹⁷⁾

Trong nhiễm DENV, có tình trạng xuất huyết ở màng phổi, tổ chức phổi có xuất huyết rải rác và phù phổi ⁽⁹⁾. Nổi bật là tình trạng tăng bạch cầu với các nguyên bào miễn dịch lưu hành. Ngoài ra, còn quan sát thấy megakaryocyte (các tế bào mẫu tiểu cầu có nhân lớn trong tủy xương - CFU-GEMM) trong mạch máu phổi. Có sự gia tăng của tế bào nội mạch giống trong bệnh lý viêm phổi kẽ ^(10, 21), các vách kẽ dày lên, ngoài tế bào đơn nhân, còn có các đại thực bào phế nang và các tế bào nhân khổng

lở (13). Póvoa, T. F. nhận xét trên 4 trường hợp tử vong do bệnh SXHD cho rằng, phổi là cơ quan bị ảnh hưởng nhiều nhất trong nhiễm trùng DENV (Hình 11.8). Ngoài hiện tượng dày vách ngăn, còn có sự hình thành màng trong suốt, liên quan đến thâm nhiễm tế bào đơn nhân, gặp ở những người mắc bệnh tiểu đường và béo phì (7).

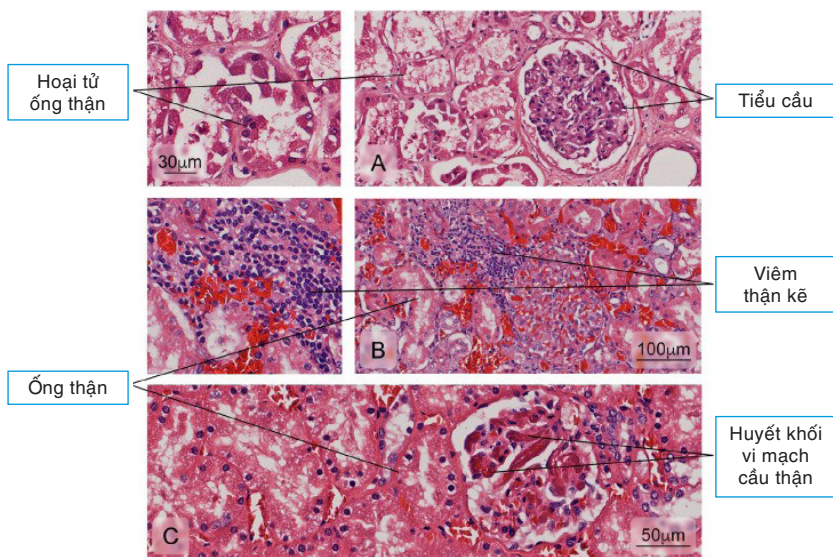
Các kháng nguyên DENV: Cũng được phát hiện tại tổ chức phổi, trong tất cả các trường hợp SXHD, chủ yếu ở đại thực bào phế nang và cũng có trong tế bào phổi loại II, tế bào nội mô (Hình 11.9). Định lượng tế bào chứa kháng nguyên DENV cho thấy số lượng tế bào dương tính cao (7).



Hình 11.9. Phát hiện kháng nguyên DENV-3 tại tổ chức phổi

(a, b), đặc biệt là protein NS3 (d, e), trong đại thực bào (Mφ), tế bào phổi loại II (Pcyll) và nội mô (En) bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch; (c) Định lượng tế bào trình diện kháng nguyên DENV; (f-i) Phát hiện sợi RNA âm của DENV-3 bằng kỹ thuật lai tại chỗ. Các trường hợp không có dấu dò (g) và có dấu dò (h, i); (f) Là trường hợp không mắc DENV được ủ với dấu dò; (j) Đồng định vị sợi RNA âm của vi rút (xanh huỳnh quang), bằng kỹ thuật lai tại chỗ và CD31 (đỏ huỳnh quang) để nhận dạng tế bào nội mô và (k) cytokeratin AE1/AE3 (xanh lục huỳnh quang) để phát hiện tế bào phổi, bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch. Các tế bào trình diện với hai kiểu nhuộm (xanh lam và đỏ hoặc xanh lam và xanh lục) cho thấy huỳnh quang màu vàng (7)

2.4. Thận



Hình 11.10. Biến đổi trong mô thận

A) Hoại tử biểu mô ống thận; B) Thâm nhiễm bạch cầu vào khoảng kẽ quanh ống thận (viêm thận kẽ); C) Tổn thương mạch máu kèm theo huyết khối tiểu cầu lòng mạch gây tắc nghẽn lòng mạch (bệnh lý vi mạch huyết khối). Nhuộm hematoxylin và eosin ⁽¹⁷⁾.

Trên các trường hợp tử vong trong SXHD, phát hiện tổn thương thận thường nhẹ và không đặc hiệu ^(6, 9, 10, 22). Có thể thấy xuất huyết kẽ rải rác, có sự tăng sản trung mô các mức độ khác nhau, đôi khi có huyết khối tiểu động mạch cầu thận (Hình 11.10). Tổn thương ống thận và trụ ống thận rất phổ biến ở các mức độ khác nhau, nhưng không gặp hoại tử ống thận. Trong các trường hợp tử vong, tổn thương phù nề là một đặc điểm phổ biến, nhưng thường không thấy thâm nhiễm viêm kẽ ^(9, 13). Tuy nhiên, một nghiên cứu ở 4 trường hợp tử vong do SXHD đã ghi nhận, trên cả 4 trường hợp này đều có tình trạng hoại tử ống thận cấp tính lan rộng ⁽⁷⁾. Đã có một số nghiên cứu mô tả về kết quả sinh thiết thận trong nhiễm DENV. Các nghiên cứu ghi nhận, trên các mẫu sinh thiết ở trẻ em có tình trạng tăng tế bào mao mạch cầu thận, hoặc có những thay đổi ống thận không đặc hiệu do thiếu oxy ⁽¹³⁾. Các nghiên cứu cũng ghi nhận màng đáy cầu thận dày lên, có lắng đọng IgG, IgM, có sự xuất hiện thành phần bổ thể C3 trong các vi mạch và tiểu động mạch cầu thận ⁽⁹⁾.

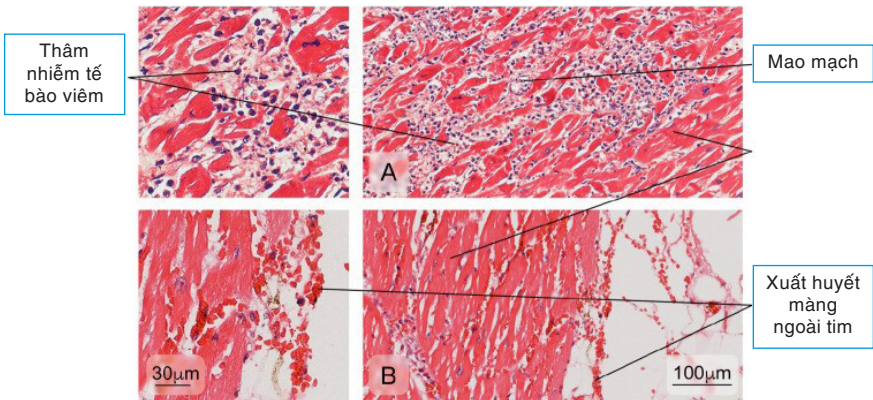
Các kháng nguyên DENV: Bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch đã xác định được sự có mặt của kháng nguyên DENV trong các tế bào đơn nhân lưu hành và trong các quai mao mạch cầu thận ^(7, 9). Tuy nhiên, chưa xác định rõ các kháng nguyên DENV có khu trú cùng các vùng lắng đọng IgG, IgM, hoặc thành phần bổ thể C3 tại cầu thận không ⁽⁹⁾.

2.5. Tuyến thượng thận

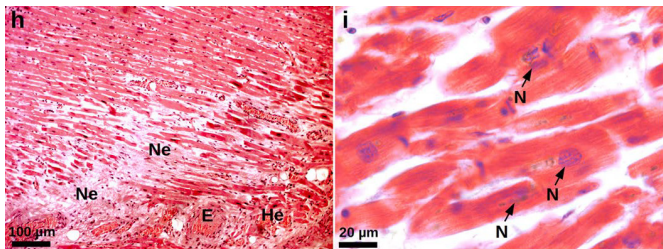
Trong nhiễm DENV, có tình trạng giảm thành phần lipid ở vỏ tuyến thượng thận, một số trường hợp có xung huyết và xuất huyết thượng thận ⁽¹³⁾.

2.6. Tổn thương tim

Tại mô cơ tim, các tổn thương trên vi thể thường gặp trong nhiễm DENV là các dạng xuất huyết, phù tim và đôi khi là xơ kẽ nhẹ ⁽²³⁾. Không thấy các thâm nhiễm viêm. Theo Lê Đăng Hà ⁽¹³⁾, các sợi cơ tim thay đổi không đặc hiệu, do thiếu oxy và không có đủ bằng chứng viêm cơ tim, ngoại trừ phù và xuất huyết từng ổ quanh mạch. Tuy nhiên, Póvoa, T. F. đã báo cáo về tình trạng viêm cơ tim trong nhiễm DENV (Hình 11.11 và Hình 11.12). Theo Póvoa, nhiễm DENV gây ra sự phá hủy các sợi cơ tim, trong hầu hết các trường hợp tế bào cơ tim không có nhân và mất các đường vân. Tác giả nhận định những hình ảnh gợi ý tình trạng viêm cơ tim. Cũng theo Póvoa, T. F. tình trạng gia tăng rối loạn tuần hoàn có liên quan đến sự hiện diện đại thực bào trong các khoang phế nang, hình thành huyết khối trong mao mạch cầu thận và mất tế bào nội mô ở một số mô ⁽⁷⁾.

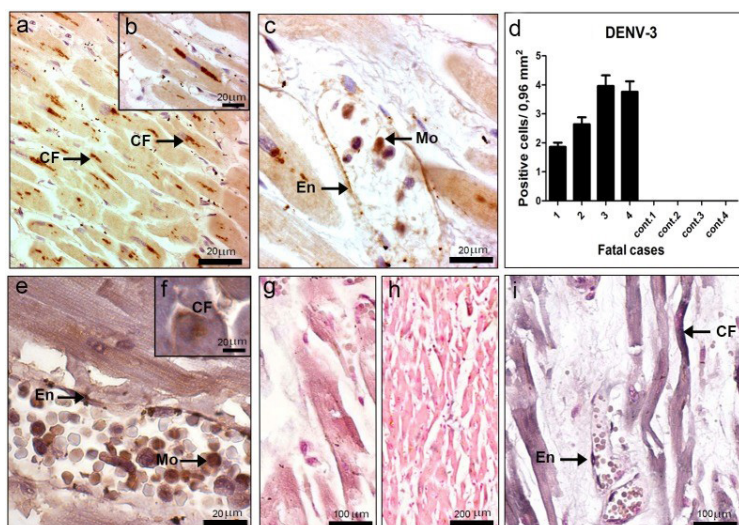


Hình 11.11. Tổn thương mô cơ tim ở bệnh nhân tử vong có dị tật.
A) Sự thâm nhiễm tế bào viêm của cơ tim và B) xuất huyết màng ngoài tim. Nhuộm hematoxylin và eosin ⁽¹⁷⁾



Hình 11.12. Các tổn thương tế bào cơ tim về mặt hình thái
(h) Các vùng hoại tử rộng (Ne), phù nề (E) và xuất huyết (He) trong nhu mô tim; (i) Tế bào cơ tim biểu hiện nhân chết theo chương trình (N) với tổn thương dị nhiễm sắc thể, mất tính toàn vẹn của màng và các vết sọc ⁽²⁴⁾

Kháng nguyên DENV: Có thể phát hiện được bằng kỹ thuật miễn dịch mô trong các tế bào đơn nhân lưu thông và tại tổ chức quanh mạch máu trong mô kẽ ^(7, 9). Các kháng nguyên DENV-3 cũng được phát hiện tại cơ tim (Hình 11.13).



Hình 11.13. Phát hiện kháng nguyên DENV tại cơ tim

(a-c) phát hiện kháng nguyên DENV-3 (a, b, c) và đặc biệt là protein NS3 (e, f), bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, trong các sợi cơ tim (CF), nội mô (En) và các tế bào đơn nhân (Mo); (d) định lượng các tế bào trình diện kháng nguyên DENV. (g-i) phát hiện sợi RNA âm của vi rút bằng kỹ thuật lai tại chỗ. Các trường hợp không có hoặc có dấu dò (g, i). (h) Là trường hợp không mắc SXHD được ủ với đầu dò. Các mũi tên chỉ nhuộm dương tính ở nội mô (En) và các sợi tim (CF) ⁽⁷⁾

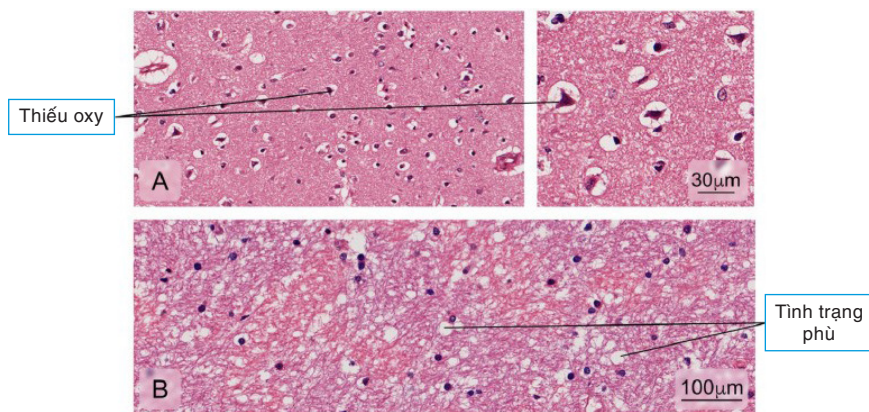
2.7. Tủy xương

Theo các nghiên cứu, trong bệnh SXHD, tủy xương không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, cũng đã có ý kiến trái ngược, một số nghiên cứu ghi nhận đôi khi tủy xương có tình trạng nghèo tế bào, trong khi một số nghiên cứu khác nhận xét có sự tăng tế bào. Vì số lượng tế bào megakaryocyte thường không suy giảm, nên cũng không giải thích được mối liên quan với tình trạng giảm số lượng tiểu cầu ^(6, 9, 10). Đã có nghiên cứu về sinh thiết tủy xương, ghi nhận có hiện tượng ức chế tủy xương ở giai đoạn người bệnh đang còn sống. Hiện tượng ức chế tủy xương được cho là xảy ra với hầu hết các thành phần tế bào máu ⁽¹³⁾. Hiện tượng thực bào máu cũng đã được nhiều nghiên cứu báo cáo trong các đợt dịch DENV đầu tiên, như báo cáo ca bệnh của Nelson và cộng sự (1966), hoặc loạt ca bệnh của Lu và cộng sự (2005), Jain và Singh (2008), Srichaikul và cộng sự (2008), Kapdi và Shah (2012) và Tan (2012). Cũng có ý kiến cho rằng, hiện tượng thực bào máu là hội chứng không đặc hiệu, gặp trong nhiều bệnh nhiễm trùng khác nhau, khi có sự kích hoạt hệ thống miễn dịch ⁽⁹⁾.

Các kháng nguyên DENV: Hiếm khi phát hiện được trong tế bào chất

của đại thực bào trong tủy xương. Theo Jessie và cộng sự (2004) ⁽¹⁹⁾, xét nghiệm tủy xương bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, thường cho kết quả âm tính với kháng nguyên Dengue.

2.8. Hệ thần kinh trung ương



Hình 11.14. Những thay đổi trong mô não-vỏ não

A) Giảm kích thước tế bào thần kinh do sự co lại của tế bào chất với nhân pyknotic và tăng sắc tố liên quan đến những thay đổi vỏ não thiếu oxy; B) Phù nề. Nhuộm hematoxylin và eosin ⁽¹⁷⁾

Đã có nhiều nghiên cứu báo cáo về bệnh lý não và viêm não trong nhiễm DENV và đôi khi có di chứng nặng ^(9, 25). Hầu hết các biến chứng thần kinh trong nhiễm DENV được cho là do những thay đổi về chuyển hóa và xuất huyết nội sọ khu trú, đôi khi là ổ ạt. Theo Lê Đăng Hà ⁽¹³⁾, tại não có hiện tượng phù quanh mạch và xuất huyết, nhưng không có hình ảnh của viêm não. Các tế bào thần kinh bắt màu axit, nhưng không có biểu hiện hoại tử và tế bào thần kinh đệm không tăng sinh. Tuy nhiên, có sự xâm lấn của DENV vào hệ thần kinh trung ương và gây ra tình trạng viêm não, được chứng minh bằng các hình ảnh phù não, xuất huyết dạng chấm và là những phát hiện bệnh lý thường gặp ⁽¹⁶⁾. Có thể, các kết quả vi thể không phát hiện được tổn thương, được đánh giá trên những người bệnh không có viêm não do DENV trên lâm sàng (Hình 11.14).

Bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, kháng nguyên DENV được phát hiện trong các tế bào đơn nhân đang lưu hành. Một số nghiên cứu, như của Miagostovich và cộng sự (1997), hoặc của Ramos và cộng sự (1998), đã mô tả vị trí kháng nguyên DENV trong đại thực bào quanh mạch máu, dựa trên kỹ thuật nhuộm màu tế bào thần kinh ⁽⁹⁾.

2.9. Ruột

Ở lớp niêm mạc, dưới niêm mạc và thanh mạc có phù nề và xuất huyết ⁽¹³⁾.

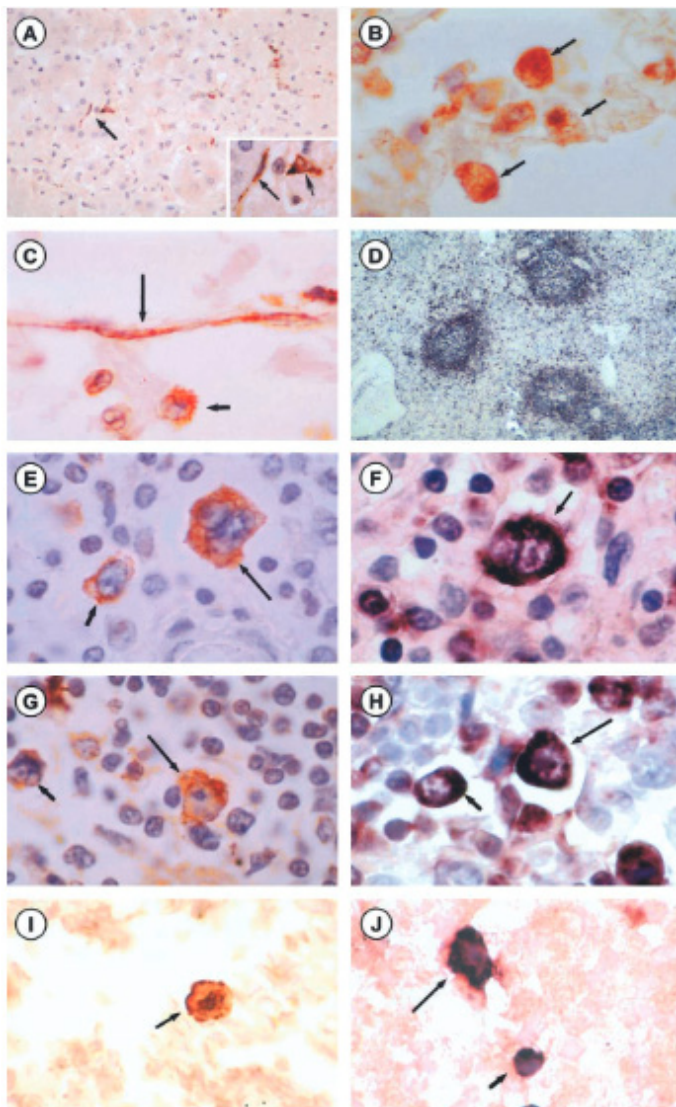
2.10. Hệ bạch huyết

Trong mô hệ bạch huyết có tình trạng tăng đáng kể các tế bào lympho B, với các tương bào hoạt động và có các tế bào dạng lympho tăng sinh

mạnh. Xuất hiện các trung tâm mầm hoạt động và sự tăng sinh khoảng 20% các tế bào dạng nguyên bào miễn dịch ⁽¹³⁾.

2.11. Mạch máu và các tế bào máu

Dưới kính hiển vi quang học, nói chung, thành mạch máu, gồm cả thành mao mạch và tĩnh mạch nhỏ không có sự thay đổi ở các cơ quan bị tổn thương. Tuy nhiên, có một vài trường hợp ghi nhận có hiện tượng xuất huyết quanh mạch máu và thâm nhiễm các tế bào lympho, mono. Các mạch máu trong phổi, gan, thận và lách có tình trạng tăng số lượng các tế bào nhân khổng lồ ⁽¹³⁾.



Hình 11.15. Phát hiện kháng nguyên DENV tại các tế bào nội mô mạch máu

A, Kháng nguyên DENV được phát hiện tại gan, ở tế bào Kupffer và tế bào nội mô (mũi tên), nhưng không có trong tế bào gan. Trên hình chèn, tế bào Kupffer (mũi tên ngắn) và tế bào nội mô (mũi tên dài). Kháng nguyên DENV tại phổi ở đại thực bào phế nang (B, mũi tên), bạch cầu đơn nhân ở lòng mạch máu (C, mũi tên ngắn) và nội mô mạch máu (C, mũi tên dài); D, Định vị RNA vi rút trong đại thực bào và tế bào lympho phản ứng ở tủy đỏ và tủy trắng của lách. Hiển thị các kháng nguyên DENV và RNA trong các tế bào hai nhân (E mũi tên dài và F mũi tên, tương ứng) trong tủy đỏ và kháng nguyên DENV trong đại thực bào (E, mũi tên ngắn và G, mũi tên ngắn); G, Kháng nguyên DENV định vị trong tế bào giống như tế bào miễn dịch (mũi tên); H, RNA vi rút trong tế bào giống trung tâm nguyên bào (mũi tên ngắn) và tế bào giống nguyên bào miễn dịch (mũi tên dài) ở trung tâm mầm; I, Kháng nguyên DENV trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi (mũi tên). J, RNA vi rút trong tế bào đơn nhân ngoại vi (mũi tên dài) và tế bào lympho (mũi tên ngắn); A-C, E, G, I, Hóa mô miễn dịch, nhuộm hematoxylin; D, F, H, J, Lai tại chỗ, nhuộm hematoxylin. Độ phóng đại, 100 (A, D) và 500 (B, C và E-J) ⁽¹⁹⁾

Các kháng nguyên DENV: Bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch có thể phát hiện được các kháng nguyên DENV có mặt trong các tế bào nội mô mạch máu, các tế bào đơn nhân lưu hành và đại thực bào quanh mạch máu ^(9, 13, 16). Ngoài ra, kháng nguyên DENV cũng được xác định có mặt tại các tế bào có nguồn gốc của hệ võng nội mô, như các tế bào lót của dây Bbroth ở lách, các tế bào của vỏ tuyến ức, các tế bào Kupffer và tế bào lót của xoang gan, các đại thực bào của phế nang (Hình 11.15). Tuy nhiên, các tế bào mono lưu hành trong máu, mang kháng nguyên DENV trong bào tương, chỉ chiếm số lượng nhỏ (khoảng 1%) và có một số tế bào lympho mang kháng nguyên DENV trên bề mặt. Các kháng nguyên DENV cũng có mặt trên bề mặt tiểu cầu, các globulin miễn dịch, các bổ thể. Đây là lý do dẫn đến ý kiến cho rằng, kháng nguyên DENV có sự tương tác với trung gian bổ thể, gây ra hiện tượng phá hủy tiểu cầu, hoặc nhiễm DENV dẫn đến tăng phá hủy tiểu cầu, hoặc làm ngừng quá trình trưởng thành và được phóng thích ra máu ngoại vi sớm, hoặc có sự biến đổi hình thể, rối loạn chức năng tiểu cầu ⁽¹³⁾.

2.12. Da và ban xuất huyết

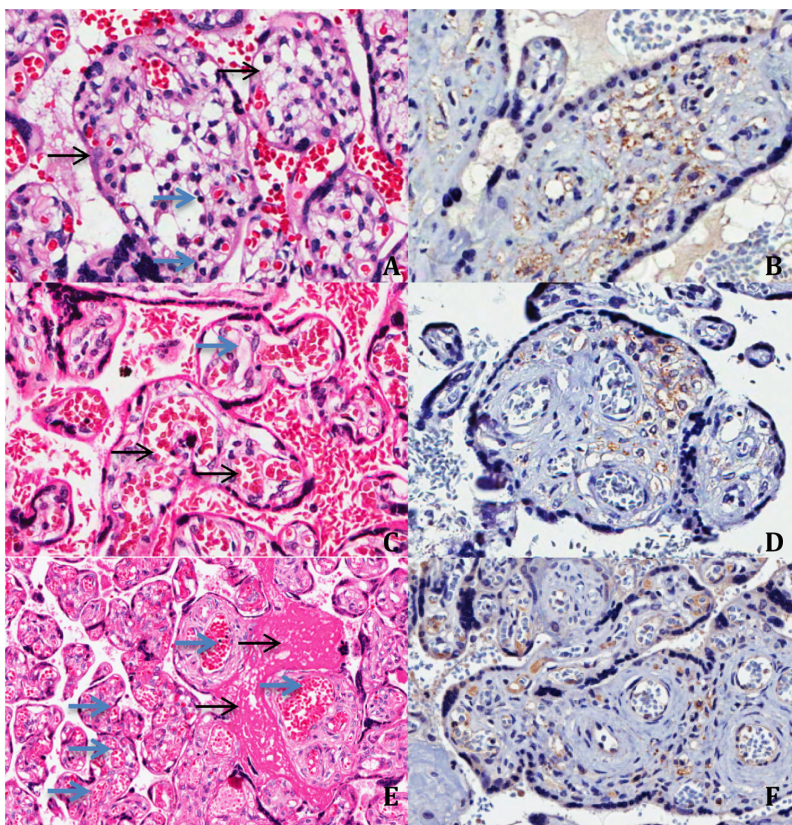
Trên mô sinh thiết các ban xuất huyết cho thấy, các vị trí tổn thương nhiều nhất là các vi mạch máu ở nhú da. Những thay đổi cơ bản như, các tế bào nội mô và các mô quanh mạch máu phình to, có hồng cầu ở ngoài mạch máu. Ở bệnh nhân có ban hoặc dát đỏ có sự gia tăng thâm nhiễm các tế bào đơn nhân thực bào, tế bào lympho xung quanh cấu trúc các vi mạch. Trên mẫu sinh thiết da có hiện tượng thâm nhiễm tế bào và lan rộng đến phía dưới vùng nổi thượng bì ⁽¹³⁾.

Boonpucknavig và cộng sự (1979) đã báo cáo về kết quả sinh thiết các phát ban da trong quá trình mắc SXHD. Nghiên cứu này đã chứng minh có sự lắng đọng IgM và thành phần bổ thể C3 trong các thành mao mạch tại da. Kháng nguyên DENV cũng được xác định có mặt ở các kẽ giữa các tế bào “xâm nhập” tại da ⁽²⁶⁾.

3. Tổn thương mô bệnh học sốt xuất huyết dengue tại nhau thai, thai nhi ở phụ nữ mang thai nhiễm DENV

Đã có nghiên cứu vi thể tổn thương tại nhau thai và thai nhi ở những người mẹ mang thai nhiễm DENV. Một số nghiên cứu cũng báo cáo về mối liên quan giữa tình trạng nhiễm DENV ở phụ nữ mang thai và tình trạng sẩy thai, sinh non ⁽⁹⁾. Trong một nghiên cứu ở 13 người mẹ nhiễm trùng DENV trong quá trình mang thai, cho thấy nhiễm DENV trong thai kỳ làm tăng nguy cơ sinh non, đặc biệt khi nhiễm trùng xảy ra vào kỳ cuối của thai kỳ và có sự thâm nhiễm viêm không đặc hiệu ⁽²⁷⁾.

3.1. Tình trạng nhau thai ở người mẹ nhiễm DENV

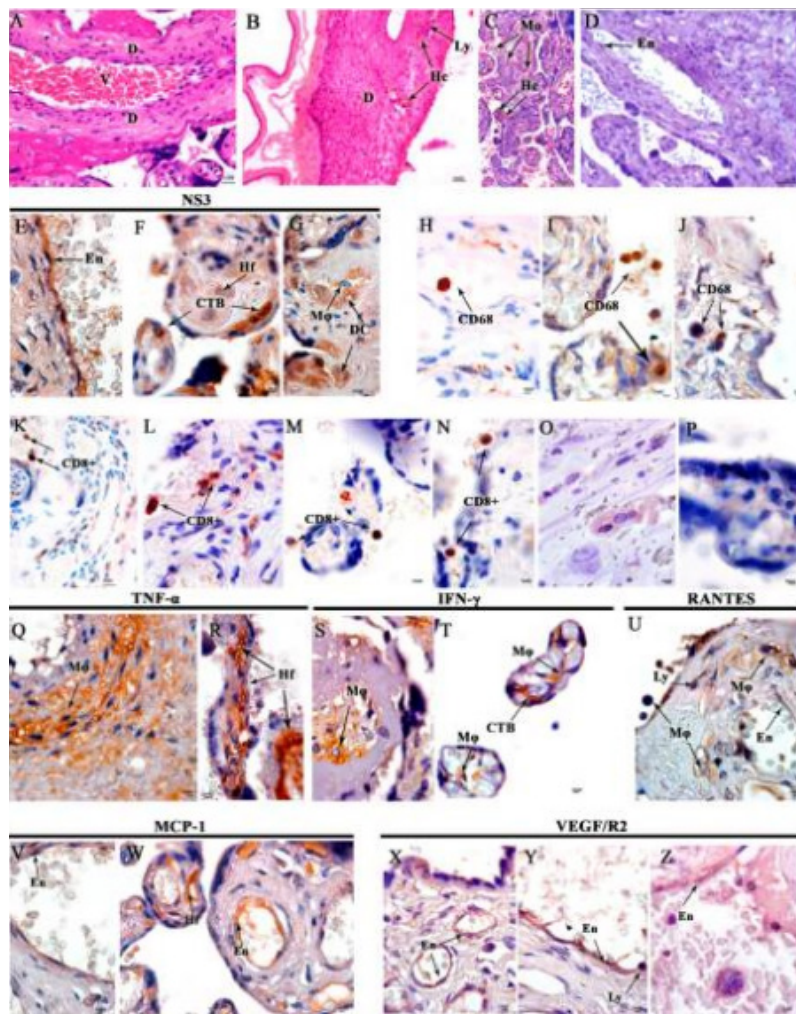


Hình 11.16. Các phát hiện dưới kính hiển vi quang học và nhuộm miễn dịch (xem các mũi tên)

A- Mất biểu mô nuôi dưỡng và thâm nhiễm viêm trong mô đệm nhung mao; B- Nhuộm miễn dịch các tế bào mô đệm nhung mao; C- Tăng sinh và tắc nghẽn các mạch máu trong nhung mao và phù nề mô đệm nhung mao; D- Nhuộm miễn dịch các tế bào mô đệm nhung mao; Lắng đọng EFibrin trong nhung mao, tăng sinh và tắc nghẽn mạch máu nhung mao; E- Nhuộm miễn dịch các tế bào mô đệm nhung mao, mô đệm nhung mao

(28)

Một nghiên cứu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch được tiến hành trên các mô nhau thai và các mô liên quan ở 24 người mẹ bị nhiễm DENV trong thai kỳ⁽²⁸⁾. Theo tác giả, xét nghiệm hóa mô miễn dịch có kết quả dương tính với DENV ở 19 mẫu nhau thai và ba mẫu noãn. Dưới kính hiển vi quang học, các phát hiện là các dấu hiệu của tình trạng thiếu oxy, viêm màng đệm, viêm màng đệm và viêm gian lông nhung. Các kháng nguyên DENV cũng được tìm thấy trong tế bào chất của nguyên bào nuôi, mô đệm nhung mao và màng đệm (Hình 11.16 và Hình 11.17).



Hình 11.17. Phân tích bệnh học vi thể và hóa mô miễn dịch nhau thai

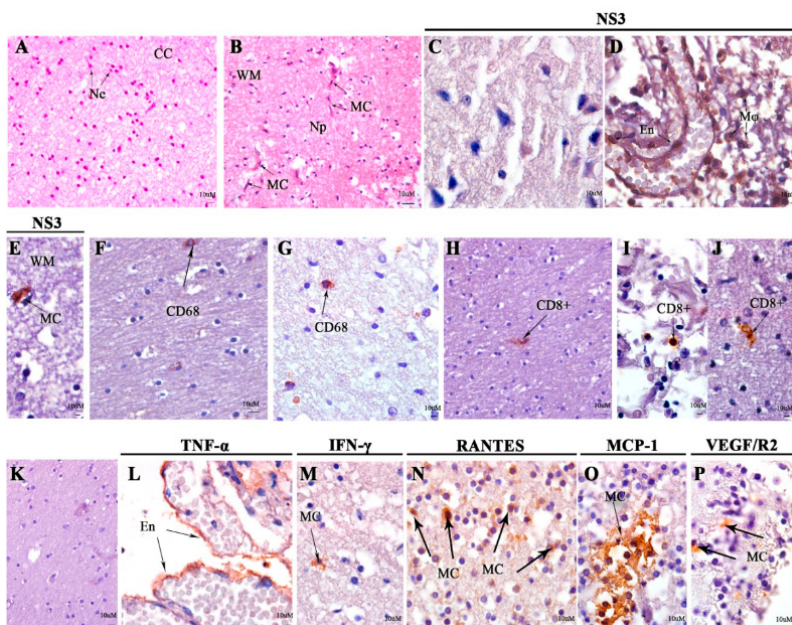
(A) Bệnh nhân DENV (-) nhuộm HE và màng đệm ở mẹ bình thường (D) và mạch máu (V); (B) Màng đệm của mẹ (D) DENV (+) biểu hiện xuất huyết khu trú và thâm nhiễm lymphocytic; (C) Nhung mao màng đệm thâm nhiễm đơn nhân (Mo), xuất huyết (He) và khoảng gian nhung mao ở người mẹ DENV (+); (D) Nhau thai DENV (-) không phát hiện protein NS3; (E) Phát hiện protein NS3 của DENV trong tế bào nội mô (En) từ mạch

máu người mẹ DENV (+); (F) trong tế bào cytotrophoblasts (CTB) và tế bào Hofbauer (Hf); (G) trong tế bào màng đệm (DC) và đại thực bào ($M\phi$) trong nhau thai nhiễm DENV; (H) Phát hiện CD68 ở mẹ DENV (-) và mẹ DENV (+) (I,J); (K) Phát hiện T CD8+ ở người mẹ DENV (-) và mẹ DENV (+) (L-N); (O,P) Tầm soát cytokine và trung gian viêm từ mẹ DENV (-); (Q,R) Phát hiện TNF- α trong đại thực bào ($M\phi$) và tế bào Hofbauer (Hf) ở mẹ DENV (+); (S) Phát hiện IFN- γ trong đại thực bào ($M\phi$) ở mẹ, (T) trong đại thực bào ($M\phi$) và tế bào cytotrophoblasts (CTB) ở nhung mao màng đệm; (U) Biểu hiện RANTES trong đại thực bào ($M\phi$), tế bào nội mô (En) và tế bào lympho (Ly) ở mẹ; (V) Tế bào nội mô (En) biểu hiện MCP-1 ở mẹ và (W) tế bào nội mô (En) và tế bào Hofbauer (Hf), đều ở nhung mao màng đệm; (X-Z) Đại thực bào ($M\phi$), tế bào nội mô (En) và tế bào lympho (Ly) biểu hiện VEGF/R2⁽²⁹⁾

3.2. Tình trạng của thai nhi ở người mẹ nhiễm DENV

3.2.1. Tổ chức não thai nhi

Nghiên cứu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch não thai nhi cho thấy, ở não thai chết lưu có tổn thương tại vùng chất trắng, tế bào thần kinh đệm và tế bào microglial. Nhuộm hóa mô miễn dịch phát hiện được protein DENV-NS3 trong đại thực bào lưu thông, trong tế bào nội mô mạch máu màng não và tại chất trắng (Hình 11.18).



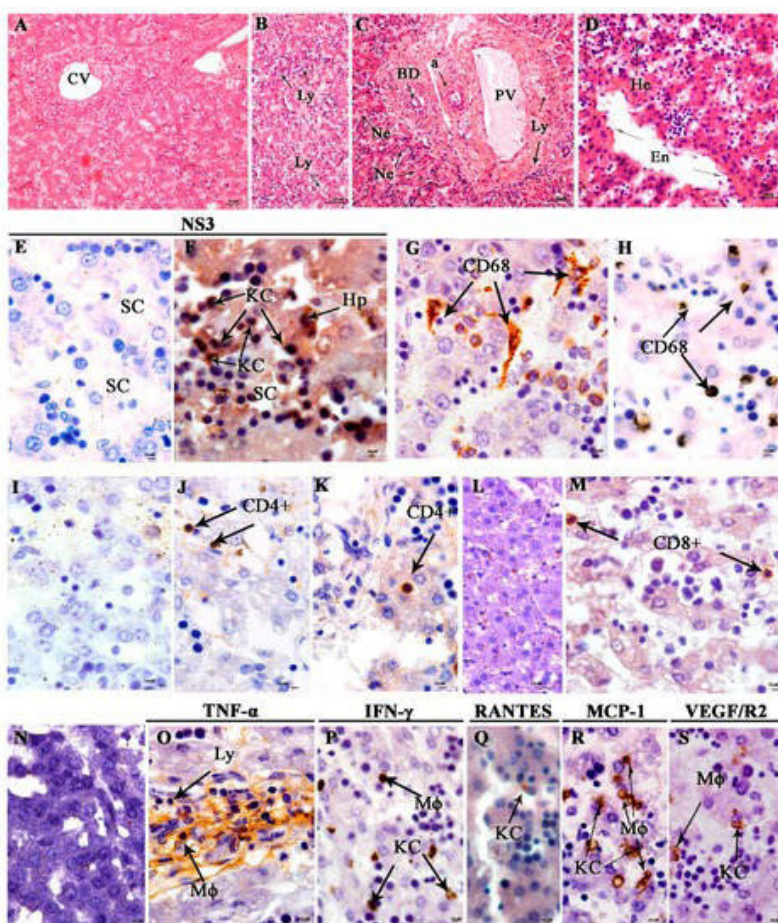
Hình 11.18. Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch não thai nhi

(A) Não một trường hợp DENV (-) với các biểu hiện bình thường: vỏ não (CC) và tế bào thần kinh (Ne); (B) Não thai chết lưu với vùng chất trắng (WM) tế bào thần kinh đệm (Np) và tế bào microglial (MC); (C) Nhuộm hóa mô miễn dịch với DENV (-) tìm DENV-NS3; (D) Nhuộm hóa mô miễn dịch ở DENV (+) có protein DENV-NS3 trong đại thực bào lưu thông ($M\phi$)

và tế bào nội mô (En) tại mạch máu màng não và (E) tế bào microglial (MC) tại chất trắng; (F) phát hiện CD68 với DENV (-) và (G) là DENV (+); (H) phát hiện tế bào T CD8+ trong các mạch máu ở nhóm DENV (-) và DENV (+) tại (I) vùng màng não và (J) nhu mô; (K) Cytokine và trung gian viêm ở DENV (-); (L) Trường hợp DENV (+) với tế bào nội mô (En) biểu hiện TNF- α ; (M) IFN- γ , (N) RANTES, (O) MCP-1 và (P) VEGF/R2 biểu hiện trong tế bào microglial (MC) từ nhu mô trường hợp DENV (+)⁽²⁹⁾

3.2.2. Gan thai nhi

Kết quả phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch gan của thai nhi chết lưu, từ người mẹ nhiễm DENV cho thấy: Tại gan có sự thâm nhiễm tế bào lympho ở trung tâm tiểu thùy, có vùng tế bào gan hoại tử, có sự thâm nhiễm tế bào lympho ở tĩnh mạch quanh khoảng cửa, nội mạc dày lên ở trung tâm tiểu thùy và xuất huyết. Protein NS3 cũng được phát hiện trong tế bào Kupffer và tế bào gan gần mao mạch xoang (Hình 11.19).



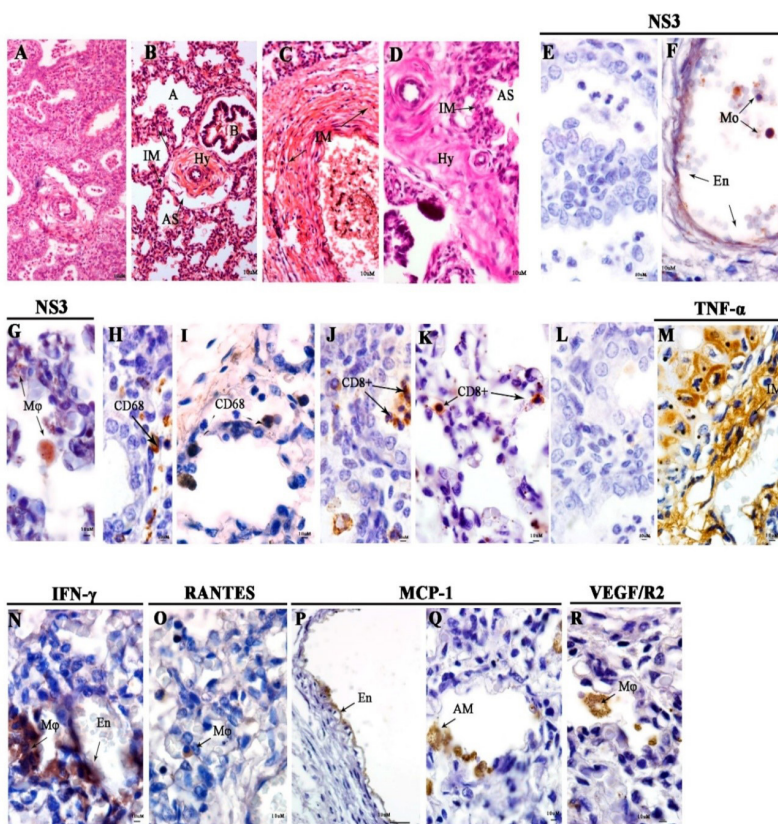
Hình 11.19. Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của gan

(A) Gan của trường hợp DENV (-) nhuộm HE, biểu hiện tĩnh mạch trung tâm (CV) bình thường; (B) Gan ở trường hợp thai chết lưu với tế bào lympho

thâm nhiễm (Ly) ở trung tâm tiểu thùy; (C) vùng tế bào gan hoại tử (Ne), ống mật bình thường (BD), tế bào lympho thâm nhiễm (Ly) ở tĩnh mạch quanh cửa (PV); (D) nội mạc dày lên (En) ở trung tâm tiểu thùy và xuất huyết (He); (E) Mao mạch xoang của mẹ DENV (-) không nhuộm DENV NS3. (F) Protein NS3 trong tế bào Kupffer (HPC) và tế bào gan (Hp) gần mao mạch xoang; (G) Tế bào CD68 ở mẹ DENV (-) và (H) mẹ DENV (+). Mẹ DENV (-) không có bằng chứng T CD4+ (I) và CD8+ (L). Mẹ DENV (+) phát hiện được T CD4+ (J,K) và CD8+ (M); (N) mẹ DENV (-) kiểm soát cytokine và trung gian viêm. (O) Biểu hiện TNF- α trong đại thực bào (M ϕ) và tế bào lympho (Ly); (P, R, S) IFN- γ , MCP-1 và VEGF/R2 trong đại thực bào (M ϕ), tế bào Kupffer (HPC); (Q) Biểu hiện RANTES trong tế bào Kupffer (HPC) ⁽²⁹⁾

3.2.3. Tổ chức phổi thai nhi

Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổ chức phổi ở thai nhi chết lưu, từ người mẹ nhiễm DENV cho thấy: Phổi có sự thâm nhiễm tế bào đơn nhân quanh phế quản và hyalinosis. Có sự thâm nhiễm tế bào đơn nhân trong lớp cơ và tiêu điểm hyalinosis phế nang. Bằng chứng của DENV cũng được xác định nhờ phát hiện DENV NS3 trong tế bào đơn nhân, tế bào nội mô mạch máu và đại thực bào trong các phế nang (Hình 11.20).

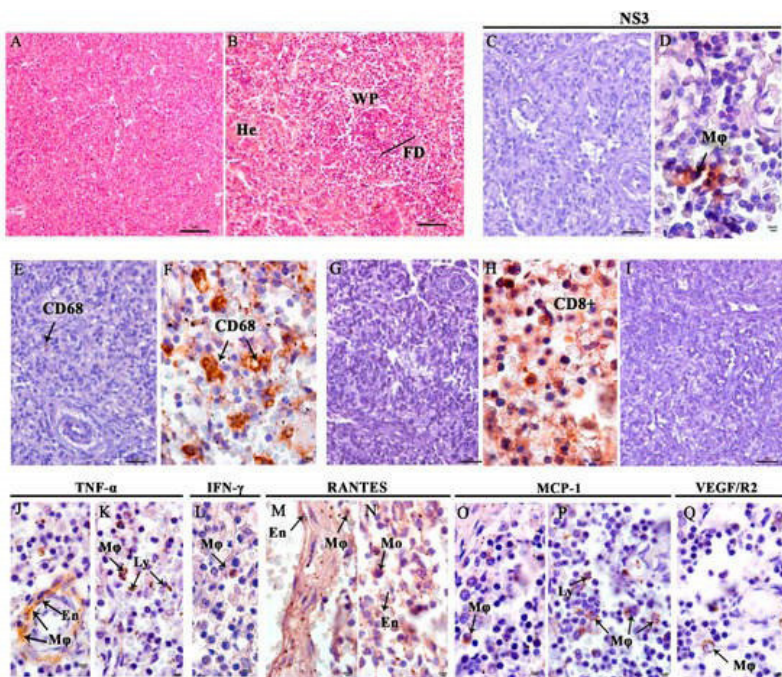


Hình 11.20. Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổ chức phổi

(A) Phổi của một trường hợp DENV (-). Ở phổi thai chết lưu; (B) sự thâm nhiễm đơn nhân (IM) quanh phế quản và hyalinosis (Hy); (C) Thâm nhiễm đơn nhân (IM) trong lớp cơ và (D) khu vực tiêu điểm của hyalinosis phế nang (Hy) thâm nhiễm đơn nhân (IM); (E) Trường hợp DENV (-) không nhuộm DENV NS3; (F) Phát hiện DENV NS3 trong tế bào đơn nhân (Mo), tế bào nội mô (En) trong mạch máu và (G) đại thực bào (M ϕ), trong không gian phế nang; (H, I) Hiện diện của CD68 và (J, K) TCD8+ trong không gian phế nang; (L) Trường hợp DENV (-) đối chứng cytokine và trung gian viêm; (M) TNF- α trong thâm nhiễm đơn nhân (IM) và (N) IFN- γ trong đại thực bào và tế bào nội mô (En); (O) RANTES trong đại thực bào (M ϕ), (P, Q) MCP-1 trong tế bào nội mô (En), đại thực bào phế nang (AM) và (R) VEGF/R2 trong đại thực bào (M ϕ)⁽²⁹⁾

3.2.4. Tổ chức lách thai nhi

Trên thai chết lưu, từ người mẹ nhiễm DENV, bằng phương pháp phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, lách có xuất huyết ở tủy đỏ và tủy trắng, mất tổ chức nang ở tủy trắng. Ngoài ra, còn phát hiện được sự có mặt của DENV qua protein NS3 trong đại thực bào (Hình 11.21).



Hình 11.21. Phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch lách

(A) Lách trường hợp DENV (-); (B) Lách ở trường hợp DENV (+) chết lưu, xuất huyết (He) ở tủy đỏ và tủy trắng, mất tổ chức nang (FD) ở tủy trắng; (C) Đối chứng DENV (-) không nhuộm NS3; (D) Phát hiện protein NS3 của DENV trong đại thực bào (M ϕ); (E, F) Có mặt của CD68. (G) Đối chứng âm không có tế bào TCD8+ và (H) Có mặt tế bào T CD8+ trong tủy đỏ; (I) Đối chứng âm cytokine và trung gian viêm từ trường hợp DENV (-);

(J, K) *TNF- α* trong đại thực bào (*M ϕ*), tế bào nội mô (*En*) và tế bào lympho (*Ly*); (*L*) *IFN- γ* trong đại thực bào; (*M*, *N*) *RANTES* trong đại thực bào (*M ϕ*), tế bào nội mô (*En*) và tế bào đơn nhân (*Mo*), (*O*, *P*) *MCP-1* trong đại thực bào (*M ϕ*), tế bào lympho (*Ly*) và (*Q*) *VEGF/R2* trong đại thực bào (*M ϕ*).

Điểm chính: Bằng những điều kiện kỹ thuật hiện nay, như quan sát siêu cấu trúc và bệnh lý mô học, nghiên cứu sự nhân lên của vi rút bằng việc phát hiện các kháng nguyên DENV, đặc biệt là protein không cấu trúc 3 (NS3) và sự hiện diện chuỗi RNA âm của vi rút, đã cho thấy DENV có tính hướng đích rộng hơn so với những mô tả trước đây⁽⁷⁾. Các bằng chứng cũng cho thấy DENV có thể đã nhân lên trong tế bào gan, tế bào phế quản loại II và sợi cơ tim, cũng như trong các tế bào đơn nhân/đại thực bào lưu hành (và lưu trú) và các tế bào nội mô, bao gồm cả ở thai nhi khi người mẹ mang thai nhiễm DENV.

Tài liệu tham khảo

1. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):564-81.
2. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Current microbiology*. 2021;78(1):17-32.
3. Lardo S, Soesatyo MH, Juffrie J, Umniyati SR. The Autoimmune Mechanism in Dengue Hemorrhagic Fever. *Acta medica Indonesiana*. 2018;50(1):70-9.
4. Pourzangiabadi M, Najafi H, Fallah A, Goudarzi A, Pouladi I. Dengue virus: Etiology, epidemiology, pathobiology, and developments in diagnosis and control - A comprehensive review. *Infection, Genetics and Evolution*. 2025;127:105710.
5. Zerfu B, Kassa T, Legesse M. Epidemiology, biology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of dengue virus infection, and its trend in Ethiopia: a comprehensive literature review. *Tropical Medicine and Health*. 2023;51(1):11.
6. Bhamarapravati N, Tuchinda P, Boonyapaknavik V. Pathology of Thailand haemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 1967;61(4):500-10.
7. Póvoa TF, Alves AM, Oliveira CA, Nuovo GJ, Chagas VL, Paes MV. The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: histopathology, ultrastructure and virus replication. *PLoS One*. 2014;9(4):e83386.
8. Dandeniya-Arachchi H. S. RR, Hulathduwa S. Pathophysiology of Dengue haemorrhagic fever: an autopsy cases series during an outbreak in 2019, Galle, Sri Lanka. *Infectious Diseases and Tropical Medicine* 2021;7:e771.
9. Atis Muehlenbachs SRZ. Pathology of Dengue Virus Infection. 2014. In: *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever* [Internet]. Printed and bound in the UK: CPI Group Ltd, Croydon, CR0 4YY, 2014. 2. [284-92].
10. Burke T. Dengue haemorrhagic fever: A pathological study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1968;62(5):682-92.
11. Sumarmo, Wulur H, Jahja E, Gubler DJ, Suharyono W, Sorensen K. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia*. *Bulletin of the World Health Organization*. 1983;61(4):693-701.
12. Tsai CJ, Kuo CH, Chen PC, Changcheng CS. Upper gastrointestinal bleeding in dengue fever. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(1):33-5.

13. Hà LĐ. Bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue. 2016. In: Bệnh Truyền nhiễm và Nhiệt đới [Internet]. Nhà xuất bản Y học; [1013 - 171].
14. C.A. Basílio-de-Oliveira¹ GRA, Baldanza M.S. O.M. Barth, W.A. Eyer-Silva, Paes aMV. Pathologic Study of a Fatal Case of Dengue-3 Virus Infection in Rio de Janeiro, Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2005;9(3):341-7.
15. Rathi KR, Arora MM, Sahai K, Tripathi S, Singh SP, Raman DK, et al. Autopsy findings in fatal dengue haemorrhagic fever - 06 Cases. Med J Armed Forces India. 2013;69(3):254-9.
16. Stephen J. Thomas TPE, Alan L. Rothman, and Alan D. Barrett. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, Usutu Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). 2020. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier. 9th. [2013-39].
17. Rivera JA, Rengifo AC, Parra EA, Castellanos JE, Caldas ML. Illustrated histopathological features of fatal dengue cases in Colombia. Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud. 2020;40(3):438-47.
18. Gubler DJaZ, S.R. . Dengue and other viral hemorrhagic fevers. In: Nelson, A.M. and Horsburgh, C.R. (eds) Pathology of Emerging Infections 2. ASM Press, Washington, DC, . 1998. [43-71].
19. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. J Infect Dis. 2004;189(8):1411-8.
20. Bhatnagar J, Blau DM, Shieh WJ, Paddock CD, Drew C, Liu L, et al. Molecular detection and typing of dengue viruses from archived tissues of fatal cases by rt-PCR and sequencing: diagnostic and epidemiologic implications. Am J Trop Med Hyg. 2012;86(2):335-40.
21. Nelson ER. Hemorrhagic fever in children in Thailand. Report of 69 cases. The Journal of pediatrics. 1960;56:101-8.
22. Bhamarapravati N. Pathology of dengue infections. In: Gubler, D.J. and Kuno, G. (eds) Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. CAB International, Wallingford, UK, pp. 1997. [115-32].
23. Weerakoon KG, Kularatne SA, Edussuriya DH, Kodikara SK, Gunatilake LP, Pinto VG, et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. BMC research notes. 2011;4:268.
24. 2Oliveira ERA, Póvoa TF, Nuovo GJ, Allonso D, Salomão NG, Basílio-de-Oliveira CA, et al. Dengue fatal cases present virus-specific HMGB1 response in peripheral organs. Sci Rep. 2017;7(1):16011.
25. Huy BV, Luận TV, Ứng NT, etc. Nhân một trường hợp phát hiện kháng thể đặc hiệu virus Dengue trên một bệnh nhân viêm não. Nhi Khoa. 1993;2(2):64-7.
26. Boonpucknavig S, Boonpucknavig V, Bhamarapravati N, Nimmannitya S. Immunofluorescence study of skin rash in patients with dengue hemorrhagic fever. Arch Pathol Lab Med. 1979;103(9):463-6.
27. Alvarenga CF, Silami, V.G., Brasil, P., Boechat, M.E.H.B., Coelho, J. and Nogueira, R.M. . Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. American Journal of Infectious Diseases. 2009;5:288-93.

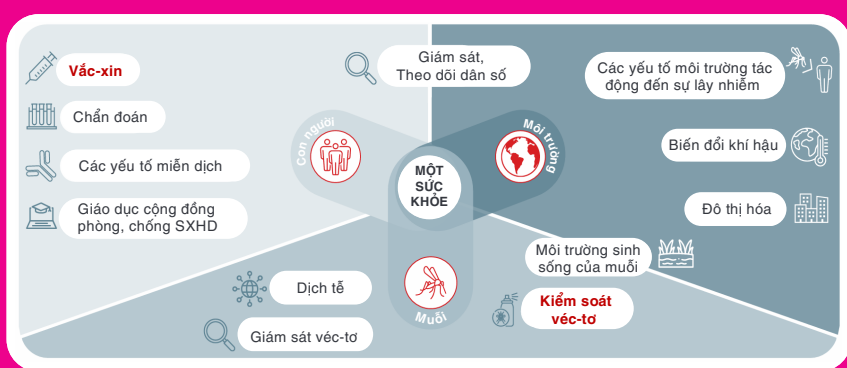
28. Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Pires ARC, Rohloff R, Nogueira RMR. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;55:109-12.
29. Nunes P, Nogueira R, Coelho J, Rodrigues F, Salomão N, José C, et al. A Stillborn Multiple Organs' Investigation from a Maternal DENV-4 Infection: Histopathological and Inflammatory Mediators Characterization. *Viruses*. 2019;11(4).

PHẦN IV

PHÒNG NGỪA VÀ KIỂM SOÁT SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHỦ TRÌ PHẦN IV:

PGS. TS. TRẦN NHƯ DƯƠNG, GS. TS. VŨ SINH NAM



CHƯƠNG 12. VẮC XIN DỰ PHÒNG SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 13. THỰC HÀNH TIÊM CHỦNG VẮC XIN PHÒNG SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 14. GIÁM SÁT SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 15. GIÁM SÁT VÀ KIỂM SOÁT VEC TƠ TRUYỀN BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

CHƯƠNG 16. CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ TOÀN DIỆN SỐT XUẤT HUYẾT

CHƯƠNG 12. VẮC XIN DỰ PHÒNG SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

PGS. TS. Phạm Quang Thái, PGS. TS. Dương Thị Hồng,
TS. Trần Đại Quang

Mặc dù những biện pháp kiểm soát véc tơ và quản lý ca bệnh, đóng vai trò vô cùng quan trọng nhưng gánh nặng y tế công cộng dai dẳng và ngày càng gia tăng của sốt xuất huyết trên toàn cầu đã cho thấy những giới hạn cố hữu của chúng. Các chiến dịch diệt muỗi đòi hỏi nỗ lực bền bỉ và tốn kém, trong khi việc điều trị chỉ mang tính hỗ trợ, không thể ngăn chặn sự lây lan của vi rút.

Sự tồn tại của một “khoảng trống” trong chiến lược phòng bệnh chủ động đã nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về một công cụ hiệu quả và bền vững hơn: Vắc xin phòng sốt xuất huyết. Tuy nhiên, hành trình phát triển vắc xin là một chặng đường khoa học kéo dài và cực kỳ phức tạp, khác biệt với nhiều bệnh truyền nhiễm khác. Sự tồn tại của bốn tip huyết thanh DENV riêng biệt, cùng với những hiểu biết chưa đầy đủ về cơ chế bệnh sinh - đặc biệt là hiện tượng tăng cường miễn dịch phụ thuộc kháng thể (ADE) có thể làm bệnh nặng hơn khi nhiễm lần hai - đã tạo ra những thách thức kỹ thuật và an toàn to lớn.

Chương này sẽ đi sâu vào hành trình phát triển đầy thử thách đó. Chúng ta sẽ khám phá các cách tiếp cận đã được thử nghiệm, những bài học rút ra từ cả thành công lẫn thất bại, và cách những tiến bộ khoa học gần đây đã mở đường cho các vắc xin hiện tại. Bằng việc phân tích chi tiết các vắc xin đã được cấp phép, các ứng viên tiềm năng và các chiến lược triển khai, chương này sẽ mang lại một cái nhìn sâu sắc về vai trò của vắc xin như một trụ cột mới, mang lại hy vọng trong cuộc chiến chống lại sốt xuất huyết dengue trên toàn cầu.

1. Lịch sử phát triển vắc xin sốt xuất huyết Dengue

Lịch sử phát triển vắc xin sốt xuất huyết là một hành trình khoa học kéo dài gần một thế kỷ, đầy rẫy những trở ngại và phản ánh rõ nét sự phức tạp của vi rút Dengue. Không giống như việc phát triển vắc xin cho nhiều bệnh khác, cuộc đua chống lại sốt xuất huyết phải đối mặt với một thách thức kép: Sự tồn tại của bốn tip huyết thanh riêng biệt và nguy cơ tiềm ẩn của hiện tượng tăng cường miễn dịch phụ thuộc kháng thể (ADE) ⁽¹⁾. Hành trình này có thể được chia thành các giai đoạn chính, mỗi giai đoạn đánh dấu những nỗ lực, thất bại và những bài học quan trọng.

1.1. Giai đoạn tiên phong và những nỗ lực ban đầu (1929 - những năm 1960)

Những nỗ lực đầu tiên nhằm tạo ra một loại vắc xin sốt xuất huyết bắt đầu từ rất sớm, ngay sau khi vi rút được xác định là tác nhân gây bệnh.

Vắc xin bất hoạt thô sơ: Ngay từ năm 1929, các nhà khoa học đã thử nghiệm các phương pháp tiếp cận ban đầu bằng cách sử dụng vi rút được bất hoạt. Các thử nghiệm này sử dụng máu của bệnh nhân hoặc dịch nghiền từ muỗi nhiễm bệnh, sau đó bất hoạt bằng các hóa chất như phenol hoặc formalin ⁽²⁾. Tuy nhiên, các vắc xin này không tạo ra được đáp ứng miễn dịch đủ mạnh và bền vững, đồng thời quy trình sản xuất không đảm bảo an toàn

và tính nhất quán, dẫn đến việc các nỗ lực này nhanh chóng bị từ bỏ.

Vắc xin sống giảm độc lực trên mô hình động vật: Trong Thế chiến thứ hai, một bước tiến quan trọng đã được thực hiện bởi nhà khoa học Albert Sabin. Ông đã thành công trong việc làm giảm độc lực của DENV-1 và DENV-2 bằng cách cấy truyền nối tiếp vi rút qua não chuột non⁽³⁾. Các thử nghiệm tiền lâm sàng được thực hiện tại Bệnh viện Nhi đồng Cincinnati (Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, Ohio, Mỹ), nơi Sabin làm việc trong khuôn khổ của Quân đội Mỹ (U.S. Army Medical Corps). Vắc xin thử nghiệm này sau đó được tiêm cho khoảng 15-20 tình nguyện viên (chủ yếu là nhân viên quân y và các đối tượng tự nguyện tại các cơ sở nghiên cứu quân sự ở Mỹ) và cho thấy khả năng tạo ra kháng thể trung hòa mà không gây triệu chứng nghiêm trọng. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu này diễn ra vào năm 1945, chủ yếu tại các phòng thí nghiệm và cơ sở y tế liên quan đến chương trình nghiên cứu vi rút của quân đội Mỹ ở Cincinnati và các khu vực lân cận, với mục tiêu đánh giá tính an toàn và miễn dịch ban đầu. Tuy nhiên, phương pháp sử dụng mô não động vật mang lại nguy cơ cao về các biến chứng thần kinh, một rủi ro không thể chấp nhận được đối với việc sử dụng rộng rãi. Do đó, hướng đi này cũng không được tiếp tục phát triển⁽⁴⁾.

Giai đoạn này đã để lại một bài học cơ bản: Việc tạo ra một vắc xin sốt xuất huyết an toàn và hiệu quả đòi hỏi một nền tảng công nghệ tinh vi hơn, có khả năng làm giảm độc lực của vi rút một cách có kiểm soát mà không gây ra các rủi ro không mong muốn.

1.2. Kỷ nguyên vắc xin sống giảm độc lực tứ giá (những năm 1970 - 2000)

Với sự ra đời của công nghệ nuôi cấy tế bào, một kỷ nguyên mới trong phát triển vắc xin đã mở ra. Các nhà khoa học tại Thái Lan, phối hợp với Viện Nghiên cứu Quân đội Walter Reed (WRAIR) của Hoa Kỳ, đã đi đầu trong nỗ lực tạo ra một loại vắc xin sống giảm độc lực tứ giá (LAV)⁽⁵⁾.

Công nghệ PDK (Primary Dog Kidney cells): Phương pháp chính được sử dụng là cấy truyền nối tiếp các chủng vi rút Dengue hoang dại qua nhiều thế hệ trên tế bào thận chó nguyên bào (PDK). Quá trình này giúp vi rút tích lũy các đột biến làm giảm độc lực nhưng vẫn giữ được khả năng kích thích hệ miễn dịch⁽⁶⁾.

Thành công ban đầu: Các ứng viên vắc xin đơn giá và sau đó là tứ giá đã được tạo ra. Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 và 2 cho thấy các vắc xin này có khả năng sinh miễn dịch, tạo ra kháng thể trung hòa ở người tình nguyện⁽⁷⁾. Đây được xem là một bước tiến đầy hứa hẹn.

Những thách thức lớn: Tuy nhiên, khi tiến vào các thử nghiệm lớn hơn, một loạt các vấn đề nghiêm trọng đã xuất hiện, làm cản trở quá trình phát triển:

- Tính sinh phản ứng (Reactogenicity): Một số tình nguyện viên sau khi tiêm đã phát triển các triệu chứng giống sốt xuất huyết như sốt và phát ban, cho thấy vi rút trong vắc xin chưa được làm giảm độc lực một cách hoàn toàn và ổn định⁽⁸⁾.
- Sự giao thoa giữa các tip (Viral Interference): Khi kết hợp bốn chủng vi rút giảm độc lực vào một mũi tiêm, chúng dường như “cạnh tranh”

với nhau trong quá trình nhân lên. Kết quả là đáp ứng miễn dịch tạo ra thường không cân bằng: Mạnh mẽ với một hoặc hai típ, nhưng lại rất yếu với các típ còn lại, đặc biệt là DENV-2⁽⁹⁾.

- Sự không ổn định di truyền: Một số chủng vi rút trong vắc xin có xu hướng “hồi phục độc lực” (reversion to virulence) sau một vài chu kỳ nhân lên, làm dấy lên lo ngại về an toàn.

Do những thách thức không thể vượt qua này, các chương trình phát triển vắc xin dựa trên công nghệ PDK cuối cùng đã bị ngừng lại. Tuy nhiên, chúng đã cung cấp một bài học vô giá và trở thành kim chỉ nam cho các thế hệ vắc xin sau này: **Một vắc xin sốt xuất huyết thành công phải tạo ra được một đáp ứng miễn dịch cân bằng và mạnh mẽ chống lại cả bốn típ huyết thanh⁽¹⁰⁾.**

1.3. Sự ra đời của công nghệ DNA tái tổ hợp và các vắc xin thế hệ mới (từ những năm 2000 đến nay)

Những tiến bộ vượt bậc trong sinh học phân tử và công nghệ di truyền đã mở ra những hướng đi hoàn toàn mới, cho phép các nhà khoa học “thiết kế” vắc xin một cách chính xác hơn.

- **Vắc xin tái tổ hợp và chimera:** Đây là cách tiếp cận đột phá, dẫn đến sự ra đời của các vắc xin được cấp phép hiện nay. Thay vì làm giảm độc lực một cách ngẫu nhiên qua cấy truyền, các nhà khoa học sử dụng kỹ thuật di truyền để tạo ra các vi rút “lai” (chimera). Họ lấy bộ khung di truyền của một vi rút đã được chứng minh là an toàn và chèn vào đó các gen mã hóa kháng nguyên bề mặt (prM và E) của bốn típ vi rút Dengue⁽¹¹⁾.
 - **Dengvaxia (CYD-TDV):** Là vắc xin đầu tiên theo công nghệ này được cấp phép, sử dụng bộ khung của vắc xin sốt vàng 17D⁽¹²⁾.
 - **Qdenga (TAK-003):** Sử dụng bộ khung của DENV-2 đã được làm giảm độc lực⁽¹³⁾. Cách tiếp cận này được cho là tạo ra một phổ miễn dịch gần với nhiễm trùng tự nhiên hơn.
- **Các công nghệ khác:** Nhiều phương pháp khác cũng được khám phá song song, dù chưa thành công trong việc đưa ra sản phẩm thương mại:
 - **Vắc xin tiểu đơn vị (Subunit vaccine):** Chỉ sử dụng một phần của vi rút (thường là protein E tái tổ hợp) để kích thích miễn dịch. Hướng đi này an toàn nhưng thường kém hiệu quả trong việc tạo ra miễn dịch bền vững và cần chất bổ trợ⁽¹⁴⁾.
 - **Vắc xin DNA:** Sử dụng plasmid DNA mang gen mã hóa kháng nguyên Dengue. Mặc dù an toàn và dễ sản xuất, các vắc xin DNA lại cho thấy khả năng sinh miễn dịch rất yếu trong các thử nghiệm trên người⁽¹⁵⁾.

Hành trình phát triển vắc xin sốt xuất huyết, từ những thử nghiệm thô sơ đầu thế kỷ 20 đến các vắc xin tái tổ hợp công nghệ cao ngày nay, là một minh chứng cho sự phức tạp của cuộc chiến chống lại vi rút Dengue. Mỗi thất bại đều mang lại những hiểu biết sâu sắc hơn và mỗi bước tiến đều được xây dựng trên nền tảng của những nỗ lực không mệt mỏi của cộng

đồng khoa học toàn cầu. Chính hành trình gian truân này đã dẫn chúng ta đến với các công cụ phòng bệnh hiệu quả mà chúng ta có ngày hôm nay.

2. Vắc xin được cấp phép hiện nay trên thế giới

Hiện nay trên thế giới có hai loại vắc xin sốt xuất huyết dengue đã được cấp phép: Dengvaxia (CYD-TDV) và Qdenga (TAK-003).

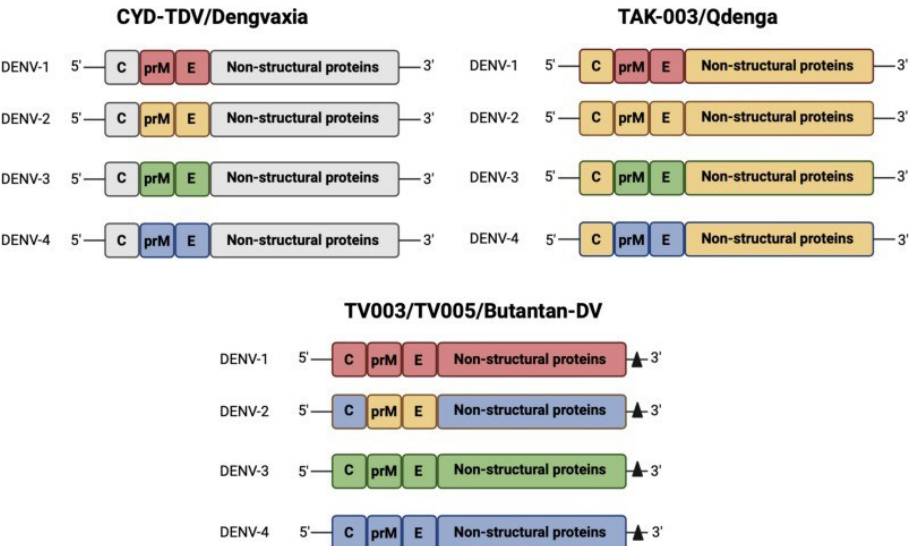
2.1. Dengvaxia (CYD-TDV): Vắc xin sống giảm độc lực, tái tổ hợp sốt vàng - sốt xuất huyết

Dengvaxia (CYD-TDV), được phát triển bởi Sanofi Pasteur, là vắc xin SXHD đầu tiên được cấp phép trên thế giới, với quá trình nghiên cứu kéo dài hơn 20 năm và chi phí vượt quá 1,5 tỷ USD. Quá trình phát triển bắt đầu từ những năm 1990, dựa trên ý tưởng sử dụng khung bộ gen của vi rút sốt vàng 17D - một vắc xin đã được chứng minh an toàn và hiệu quả - làm nền tảng để chèn các gen mã hóa protein bề mặt (prM và E) từ bốn típ huyết thanh dengue (DENV-1 đến DENV-4), tạo thành vắc xin chimera sống giảm độc lực tứ giá. Mục tiêu là tận dụng hồ sơ an toàn của vắc xin sốt vàng để kích thích phản ứng miễn dịch cân bằng chống lại tất cả các típ DENV, giảm nguy cơ bệnh nặng do nhiễm thứ phát. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và giai đoạn 1-2 đã chứng minh khả năng tạo kháng thể trung hòa ở các đối tượng khác nhau, nhưng cũng lộ rõ sự không đồng đều trong phản ứng miễn dịch giữa các típ, đặc biệt là DENV-2^(16, 17).

Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 quy mô lớn, bao gồm CYD14 (ở châu Á, với hơn 10.000 trẻ 2-14 tuổi tại 5 quốc gia: Indonesia, Malaysia, Philippines, Thái Lan và Việt Nam) và CYD15 (ở châu Mỹ Latinh, với hơn 20.000 trẻ 9-16 tuổi tại 5 quốc gia: Brazil, Colombia, Honduras, Mexico và Puerto Rico), được tiến hành từ năm 2011-2014 với hơn 35.000 người tham gia tổng thể. Các thử nghiệm này sử dụng thiết kế ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, với ba liều tiêm cách nhau 6 tháng, và theo dõi ít nhất 5 năm để đánh giá hiệu lực phòng SXHD có triệu chứng xác nhận vi rút (VCD), nhập viện và Dengue nặng. Kết quả ban đầu cho thấy hiệu lực tổng thể khoảng 60% ở trẻ 2-17 tuổi, với hiệu lực khác biệt theo típ huyết thanh (DENV-1: 51%, DENV-2: 34%, DENV-3: 75%, DENV-4: 77%) và cao hơn ở nhóm có huyết thanh dương tính (seropositive) (khoảng 80% chống nhập viện và Dengue nặng). Tuy nhiên, phân tích hậu kiểm (post-hoc) từ các mẫu máu tháng 13 cho thấy rủi ro tăng cao ở nhóm có huyết thanh âm tính (seronegative): Tỷ lệ nhập viện do Dengue tăng gấp 2-3 lần và Dengue nặng tăng khoảng 7 lần ở trẻ dưới 9 tuổi, do hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE). ADE xảy ra vì vắc xin tạo ra kháng thể không trung hòa hoặc không đủ mạnh ở seronegative, hoạt động như “nhiễm lần đầu” và làm tăng nhân lên của vi rút khi nhiễm thực tế, dẫn đến bệnh nặng hơn. Các nghiên cứu bổ sung (CYD23, CYD57) xác nhận an toàn ngắn hạn tốt (tác dụng phụ chủ yếu là phản ứng tại chỗ tiêm và triệu chứng toàn thân nhẹ), nhưng theo dõi dài hạn (đến 6 năm) chứng minh không có rủi ro ADE ở seropositive, trong khi seronegative cần tránh tiêm^(17, 18).

Về triển khai, Dengvaxia được phê duyệt đầu tiên tại Mexico vào tháng 12/2015, sau đó mở rộng đến 20 quốc gia (bao gồm Philippines, Brazil,

Indonesia, Thái Lan, El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Peru, Singapore), Liên minh châu Âu (tháng 12/2018) và Mỹ (tháng 5/2019), với khuyến nghị chỉ dùng cho người từ 9-45 tuổi (hoặc 9-16 tuổi ở một số nơi) đã từng nhiễm Dengue (seropositive). Triển khai ban đầu tập trung vào chương trình công cộng ở Brazil (Paraná) và Philippines, nơi Philippines đã tiêm cho hơn 830.000 trẻ từ 2016 mà không sàng lọc tình trạng nhiễm SXHD trước đó, dẫn đến tranh cãi lớn khi có hàng trăm ca nhập viện và tử vong nghi liên quan đến ADE ở những đối tượng chưa từng mắc SXHD trước khi tiêm (seronegative), gây ra khủng hoảng niềm tin vắc xin và bùng phát sốt sau đó. WHO cập nhật khuyến nghị năm 2018: Chỉ tiêm cho những người có huyết thanh dương tính (seropositive) khi sàng lọc trước tiêm (Screen & Vaccinate), dẫn đến nhu cầu giảm mạnh. Đến nay, vắc xin chỉ còn được dùng hạn chế ở một số quốc gia như Brazil và Puerto Rico (Mỹ), với chương trình duy nhất ở Puerto Rico từ 2021. Sanofi dừng sản xuất trên quy mô toàn cầu từ tháng 1/2024 do nhu cầu thấp, lô cuối cùng hết hạn là tháng 8/2024. Kinh nghiệm từ Dengvaxia nhấn mạnh bài học về sàng lọc tình trạng huyết thanh trước tiêm, theo dõi dài hạn và quản lý rủi ro, thúc đẩy phát triển vắc xin an toàn hơn cho cả những đối tượng chưa từng mắc SXHD trước đó (seronegative)⁽¹⁹⁻²¹⁾.



Hình 12.1. Cấu trúc 3 loại vắc xin sốt xuất huyết dengue ⁽²²⁾

2.2. Qdenga (TAK-003): Vắc xin phòng sốt xuất huyết tứ giá sống giảm độc lực

Vắc xin phòng sốt xuất huyết Qdenga (TAK-003) đã được cấp phép tại Việt Nam từ tháng 5/2024.

2.2.1. Cơ chế hoạt động và thành phần vắc xin

Qdenga thể hiện một cách tiếp cận cải tiến để phát triển vắc xin phòng sốt xuất huyết, sử dụng khung bộ gen của chủng DENV-2 giảm độc lực (DENV-2 PDK53) kết hợp với công nghệ DNA tái tổ hợp tiên tiến. Vắc xin

chứa tổng cộng bốn chủng vi rút sống giảm độc lực, đại diện cho 4 típ huyết thanh DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4). Các chủng này được tạo ra bằng cách thay thế gen protein bề mặt đặc hiệu típ huyết thanh trong DENV-2 PDK-53 bằng các gen tương ứng từ ba típ huyết thanh DENV khác. Sự sắp xếp tỉ mỉ này đảm bảo rằng vắc xin có thể tạo ra phản ứng miễn dịch cân bằng và mạnh mẽ chống lại đồng thời cả bốn típ huyết thanh DENV⁽²³⁾.



Hình 12.2. Cấu trúc của vắc xin TAK-003

(Nguồn: * Tái sử dụng từ tài liệu (24) © theo giấy phép CC-BY-NC-ND 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

C, protein lõi; DENV(-1, -2, -4), vi rút Dengue (típ 1, 2, 4); E, protein vỏ; NS, protein phi cấu trúc; prM, protein tiền màng; TDV, vắc xin sốt xuất huyết Dengue tứ giá. 1. (25); 2. (26); 3. (27); 4. (28); 5. (29); 6. (30)

Sự khác biệt về cấu trúc bộ khung gen di truyền có thể là điểm then chốt giúp Qdenga có những ưu điểm quan trọng so với thế hệ trước, nhờ vào khả năng kích hoạt nhiều cơ chế đáp ứng miễn dịch toàn diện. Nhờ cấu trúc có chứa đoạn gen mã hóa cho protein cấu trúc (tiền màng - prM và vỏ - E), vắc xin có khả năng tạo đáp ứng miễn dịch thể thông qua kích hoạt sinh kháng thể đặc hiệu típ huyết thanh của 4 típ vi rút. Ngoài ra, đoạn gen NS1 trong cấu trúc của bộ khung di truyền cũng giúp tạo kháng thể chống lại NS1. Protein NS1 là một độc tố vi rút được giải phóng từ tế bào bị nhiễm vi rút và có liên quan đến bệnh sinh của sốt xuất huyết nặng. Việc đưa NS1 vào thành phần vắc xin góp phần mang lại khả năng bảo vệ toàn diện hơn và ngăn ngừa bệnh nặng. Thêm nữa, miễn dịch qua trung gian tế bào đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của sốt xuất huyết. Tế bào T và tế bào B có khả năng nhận diện và tiêu diệt các tế bào bị nhiễm vi rút, giúp ngăn chặn sự nhân lên của vi rút, điều mà các kháng thể không thể làm được một khi vi rút đã xâm nhập vào nội bào. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy, chính các protein phi cấu trúc (nonstructural protein - NS), đặc biệt là NS1, NS3, NS5 đóng vai trò quan trọng giúp kích hoạt chuỗi các phản ứng miễn dịch tế bào.

Quá trình thử nghiệm lâm sàng đánh giá vắc xin:

Vắc xin Qdenga (TAK-003) đã được đánh giá kỹ lưỡng qua thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3, với nghiên cứu then chốt là TIDES (DEN-301). Thử

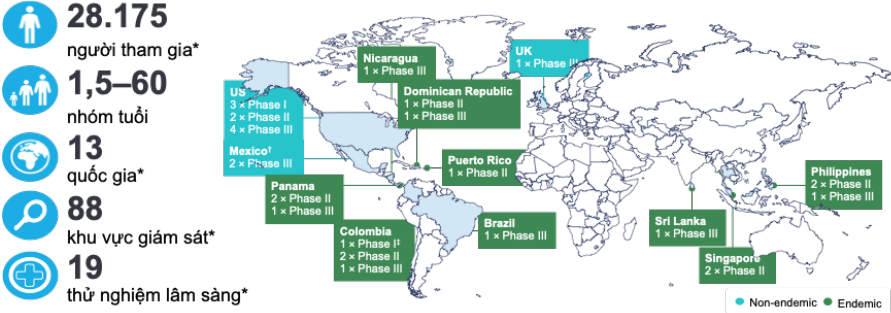
nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng placebo này được tiến hành trên 20.099 trẻ em và thiếu niên từ 4-16 tuổi - nhóm dễ bị ảnh hưởng nhất bởi sốt xuất huyết dengue ở các vùng lưu hành dịch. Các địa điểm thử nghiệm trải rộng tại 67 trung tâm y tế ở 8 quốc gia thuộc châu Á và châu Mỹ La Tinh, bao gồm Brazil, Colombia, Cộng hòa Dominican, Nicaragua, Panama, Philippines, Sri Lanka và Thái Lan, nhằm phản ánh sự đa dạng về lưu hành các típ huyết thanh (DENV-1 đến DENV-4) và điều kiện dịch tễ. Thử nghiệm TIDES tuân thủ đầy đủ các khuyến nghị nghiêm ngặt của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về phát triển vắc xin phòng SXHD, bao gồm: (i) Thực hiện ở các khu vực phân tán địa lý để đánh giá hiệu quả chống lại cả bốn típ huyết thanh; (ii) Phân tích riêng biệt cho đối tượng đã từng và chưa từng phơi nhiễm dengue trước đó (seropositive và seronegative); và (iii) Theo dõi dài hạn 3-5 năm để loại trừ nguy cơ tăng nặng bệnh do hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE).

Người tham gia được phân tầng ngẫu nhiên dựa trên tình trạng huyết thanh ban đầu (xác định qua xét nghiệm kháng thể IgG), nhận hai liều vắc xin cách nhau 3 tháng, được giám sát tích cực ít nhất hằng tuần qua thăm khám lâm sàng, xét nghiệm RT-PCR để xác định típ huyết thanh và báo cáo triệu chứng để phát hiện sớm các ca SXHD có triệu chứng hoặc nặng. Theo dõi kéo dài 4,5 năm sau liều cuối cùng, với các phân tích trung gian tại 12, 18, 36 và 54 tháng để đánh giá tính bền vững của miễn dịch. Từ 30 ngày đến 12 tháng sau khi tiêm mũi thứ hai, hiệu lực tổng thể của vắc-xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết Dengue đã được xác nhận về mặt vi rút học gây ra bởi bất kỳ típ huyết thanh đạt 80,2 % (khoảng tin cậy 95%: 73,3-85,3%).

Từ 30 ngày đến 18 tháng sau khi tiêm mũi thứ hai, hiệu lực của vắc xin trong phòng ngừa nhập viện do sốt xuất huyết Dengue đã được xác nhận về mặt vi rút học đạt 90,4 % (khoảng tin cậy 95%: 82,6-94,7%). Hiệu lực của vắc xin trong phòng ngừa sốt xuất huyết Dengue đã được xác nhận về mặt vi rút học bất kể tình trạng huyết thanh ban đầu đạt 73,3% (khoảng tin cậy 95%: 66,5-77,8%); với những người có huyết thanh dương tính ban đầu, hiệu lực vắc xin đạt 76,1 % (khoảng tin cậy 95%, 67,5, 81,9), đối tượng huyết thanh âm tính ban đầu đạt 66,2 % (khoảng tin cậy 95%: 49,1-77,5%). Quan trọng hơn, không ghi nhận tăng nguy cơ bệnh nặng ở nhóm seronegative.

Về tính an toàn, TAK-003 được dung nạp tốt, với tỉ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng tương đương placebo (0,2-0,3%), chủ yếu là phản ứng tại chỗ tiêm (đau, sưng) hoặc triệu chứng toàn thân nhẹ (sốt, mệt mỏi). Những phản ứng bất lợi này thường xảy ra trong vòng 2 ngày sau khi tiêm, có mức độ từ nhẹ đến trung bình, trong thời gian ngắn (1-3 ngày) và ít gặp hơn sau lần tiêm TAK-003 thứ hai so với lần tiêm đầu tiên. Không có trường hợp sốc giảm thể tích, xuất huyết nặng hoặc tử vong liên quan đến vắc xin. Phân tích miễn dịch cho thấy đáp ứng kháng thể trung hòa mạnh mẽ chống cả bốn típ huyết thanh, đặc biệt ở nhóm seropositive, với nồng độ kháng thể duy trì ổn định sau 4,5 năm. Kết quả này đã dẫn đến khuyến nghị của WHO cân nhắc sử dụng Qdenga trong các chương trình tiêm chủng quốc gia, chương trình tiêm chủng công cho trẻ 6-16 tuổi ở vùng lưu hành dịch,

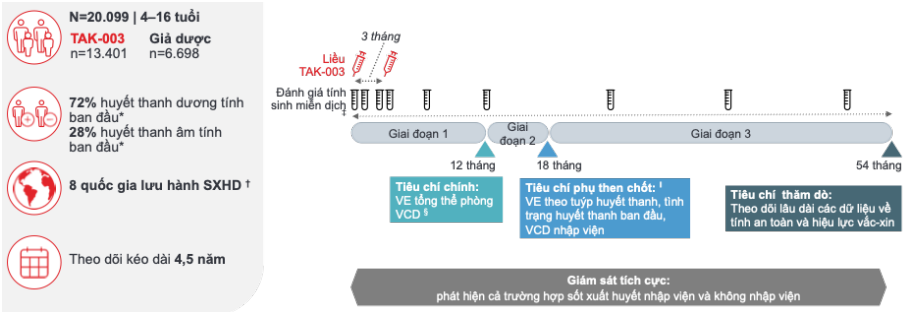
bất kể trạng thái huyết thanh ban đầu ⁽³³⁾ và được phê duyệt tại hơn 41 quốc gia tính đến tháng 12 năm 2025.



Hình 12.3. Các thử nghiệm lâm sàng trong quá trình phát triển vắc xin TAK-003

(Nguồn: Tổng hợp từ các thử nghiệm lâm sàng. Một số chữ viết tắt: y, years.)

1. NCT01224639; 2. NCT01765426; 3. NCT01542632; 4. NCT01728792; 5. NCT02193087; 6. NCT01511250; 7. NCT02302066; 8. NCT02425098; 9. NCT03746015; 10. NCT02948829; 11. NCT02747927; 12. NCT03999996; 13. NCT03423173; 14. NCT03342898; 15. NCT03771963; 16. NCT04313244; 17. NCT03525119; 18. NCT03341637. Có thể tìm tại: clinicaltrials.gov (truy cập tháng 11/2022).



Hình 12.4. Thiết kế nghiên cứu của thử nghiệm then chốt pha III (DEN-301)

Trên cơ sở các kết quả đó vắc xin được phê duyệt với các thông tin chi tiết sau ⁽³¹⁾:

Hướng dẫn sử dụng và bảo quản: Qdenga được chỉ định tiêm dưới da và được cung cấp dưới dạng bột đông khô kèm dung môi. Lịch tiêm chủng được khuyến nghị là hai liều 0,5 ml, tiêm dưới da, cách nhau 3 tháng. Khoảng cách tối thiểu giữa hai liều là 3 tháng và không nên giảm khoảng cách này. Nếu liều thứ hai bị trì hoãn, không cần thiết phải bắt đầu lại từ đầu và nên tiêm liều thứ hai ngay khi có cơ hội thuận tiện. Hiện tại, không khuyến nghị tiêm liều tăng cường, nhưng các nghiên cứu đang tiếp tục được thực hiện. Vắc xin cần được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C đến 8°C và tuân thủ hướng dẫn của nhà sản xuất.

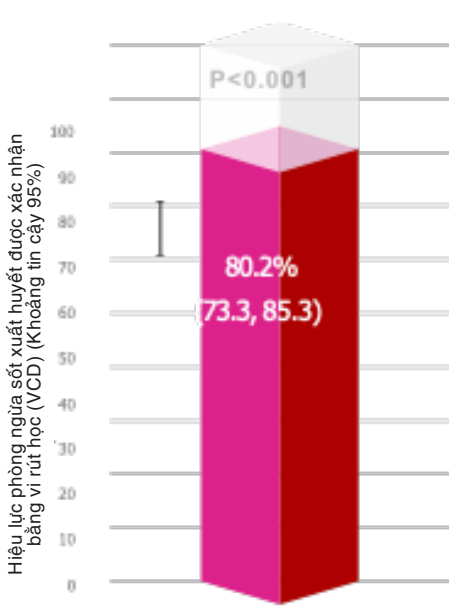
Chỉ định và chống chỉ định:

- Qdenga được cấp phép sử dụng cho các cá nhân từ 4 tuổi trở lên để phòng ngừa bệnh sốt xuất huyết.
- Chống chỉ định của Qdenga bao gồm quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của vắc xin, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, phụ nữ có thai và cho con bú.

Tác dụng không mong muốn: Qdenga có hồ sơ an toàn chấp nhận được và nhìn chung được dung nạp tốt. Tỷ lệ các biến cố bất lợi (AE) tại chỗ, AE toàn thân được yêu cầu và AE không chủ động thu thập tương đương giữa nhóm TAK-003 và nhóm giả dược. Các AE không chủ động thu thập thường gặp nhất là viêm mũi họng và nhiễm trùng đường hô hấp trên. Đáng chú ý, phân tích tổng hợp về dữ liệu an toàn cho thấy *không có bằng chứng về việc tăng nguy cơ sốt xuất huyết nặng hoặc nhập viện ở những người được tiêm Qdenga, bất kể tình trạng huyết thanh ban đầu*.

Hiệu lực lâm sàng và thời gian bảo vệ:

Qdenga đã trải qua quá trình đánh giá lâm sàng nghiêm ngặt thông qua chương trình thử nghiệm giai đoạn 3 rộng rãi, bao gồm nghiên cứu then chốt DEN-301 (TIDES) và nhiều nghiên cứu khác, với hơn 28.000 người tham gia từ 1,5 đến 60 tuổi ở 14 quốc gia trên toàn cầu. Thử nghiệm DEN-301 là một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, được thiết kế để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của Qdenga trong việc ngăn ngừa sốt xuất huyết ở trẻ em và thanh thiếu niên sống ở các khu vực có dịch bệnh lưu hành.



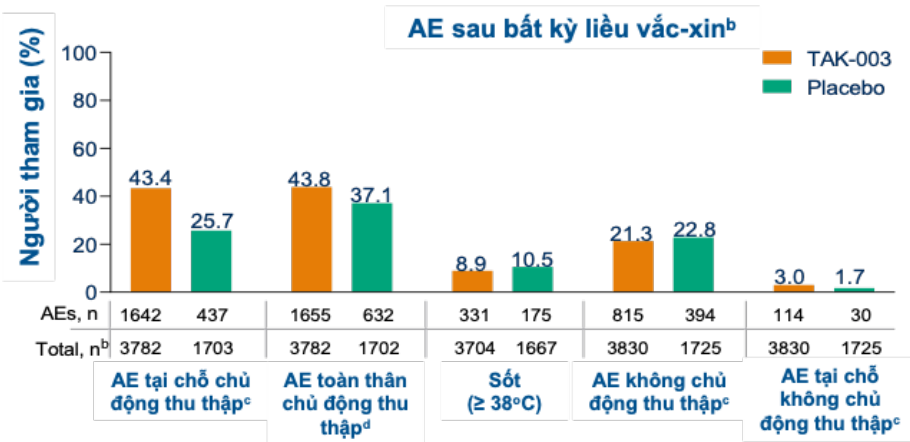
Kết quả từ thử nghiệm lâm sàng DEN-301 trên 20.099 trẻ em ở độ tuổi từ 4 đến 16 tuổi tại 8 quốc gia lưu hành sốt xuất huyết đã chứng minh hiệu lực vượt trội của Qdenga trong việc bảo vệ chống lại bệnh sốt xuất huyết. Vắc xin đạt hiệu lực tổng thể 80,2% trong việc ngăn ngừa sốt xuất huyết có triệu chứng do bất kỳ típ huyết thanh DENV nào gây ra trong 12 tháng theo dõi chính (tiêu chí chính). Đáng chú ý, Qdenga cho thấy hiệu lực cao (90,4%) trong việc ngăn ngừa nhập viện do sốt xuất huyết, một tiêu chí quan trọng, cho thấy tiềm năng giảm đáng kể bệnh nặng và gánh nặng liên quan đến sốt xuất huyết.

Hiệu lực bảo vệ của Qdenga được duy trì trong thời gian dài, ghi nhận với hiệu lực tích lũy 61,2% chống lại sốt xuất huyết có triệu chứng và 84,1%

chống lại nhập viện do sốt xuất huyết được quan sát thấy sau 4,5 năm kể từ khi hoàn thành liều thứ hai. Điều này cho thấy Qdenga có khả năng bảo vệ và có thể giúp kiểm soát sốt xuất huyết bền vững.

Phân tích sâu hơn về dữ liệu hiệu lực cho thấy Qdenga có hiệu quả nhất trong việc bảo vệ chống lại DENV-2 (hiệu lực 95,1% phòng sốt xuất huyết Dengue có triệu chứng do DENV-2) và DENV-1 (hiệu lực 69,8% chống lại sốt xuất huyết có triệu chứng do DENV-1). Vắc xin cũng cho thấy khả năng bảo vệ đáng kể chống lại DENV-3 và DENV-4, mặc dù hiệu lực có phần thấp hơn đối với các tip huyết thanh này. Điều quan trọng cần lưu ý là Qdenga đã chứng minh hiệu lực nhất quán trên cả những người dương tính huyết thanh và âm tính huyết thanh ban đầu, vì vậy, không đặt ra việc xét nghiệm đã từng nhiễm tip DENV nào trước khi tiêm vắc xin.

2.2.2. Dữ liệu an toàn về vắc xin Qdenga



Hình 12.5. Phân tích tổng hợp về an toàn: Biến cố bất lợi (AE) tại chỗ chủ động thu thập (trong vòng 7 ngày), AE toàn thân chủ động thu thập (trong vòng 14 ngày) và AE không chủ động thu thập (trong vòng 28 ngày)

Nguồn: ^aTổng cộng, 22.002 người tham gia từ những nghiên cứu sau được đưa vào phân tích: DEN-203 (NCT01511250); DEN-204 (NCT02302066); DEN-304 (NCT03423173); DEN-315 (NCT03341637); DEN-301 (NCT02747927). ^bAE tính đến 28 ngày sau mỗi liều vắc xin được ghi nhận cho nhóm những người tham gia được chọn ngẫu nhiên vào các thử nghiệm DEN-301 (NCT02747927) và DEN-204 (NCT02302066).

^c AE cục bộ bao gồm đau tại chỗ tiêm, ban đỏ tại chỗ tiêm và sưng tấy tại chỗ tiêm.

^d AE hệ thống được yêu cầu bao gồm sốt cho tất cả những người tham gia; đau khớp / quấy khóc, buồn ngủ và chán ăn đối với trẻ em < 6 tuổi và suy nhược, nhức đầu, khó chịu và đau cơ đối với những người tham gia ≥ 6 tuổi.

AE, adverse event: Biến cố bất lợi ⁽²⁴⁾

Dữ liệu an toàn từ chương trình phát triển lâm sàng toàn diện của Qdenga

(TAK-003), bao gồm hơn 22.000 người tham gia, cho thấy vắc xin này có hồ sơ an toàn chấp nhận được và nhìn chung được dung nạp tốt. Tỷ lệ các biến cố bất lợi (AE) tại chỗ, AE toàn thân được yêu cầu và AE không chủ động thu thập tương đương giữa nhóm TAK-003 và nhóm giả dược. Các AE không chủ động thu thập thường gặp nhất liên quan đến Qdenga là viêm mũi họng (2,6%) và nhiễm trùng đường hô hấp trên (2,3%). Các AE chủ động thu thập liên quan đến TAK-003 thường gặp nhất là ngứa tại chỗ tiêm (0,7%), bầm tím (0,7%) và sốt (0,8%). Hầu hết các AE này đều nhẹ đến trung bình và tự khỏi trong vòng vài ngày. Tỷ lệ các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) trong thử nghiệm lâm sàng then chốt pha III thấp và tương đương giữa nhóm vắc xin và nhóm giả dược (< 0,1% ngừng tham gia nghiên cứu do SAE).

Bảng 12.1. Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAEs) xảy ra khi so sánh nhóm giả dược và nhóm TAK-003, bất kể trạng thái huyết thanh

Người tham gia gặp biến cố bất lợi (SAE), n/N (%)	Placebo (n=6.687)*	TAK-003 (n=13.380)*	Tổng (N=20.071)*
Tổng SAEs	396/6686 (5,9)	664/13.377 (5,0)	1060/20.067 (5,3)
SAEs - bất kỳ			
Huyết thanh dương tính†	291/4854 (6,0)	481/9663 (5,0)	772/14.520 (5,3)
Huyết thanh âm tính‡	105/1832 (5,7)	183/3714 (4,9)	288/5547 (5,2)
SAEs - liên quan đến vắc xin**	0	0	0
Dẫn đến ngừng tham gia			
Huyết thanh dương tính†	5/4854 (0,1)	9/9663 (<0,1)	14/14.520 (<0,1)
Huyết thanh âm tính‡	1/1832 (<0,1)	2/3714 (<0,1)	3/5547 (<0,1)
Tử vong††			
Huyết thanh dương tính†	5/4854 (0,1)	9/9663 (<0,1)	14/14.520 (<0,1)
Huyết thanh âm tính‡	1/1832 (<0,1)	2/3714 (<0,1)	3/5547 (<0,1)

Tổng số bao gồm bốn người tham gia đã nhận được một sản phẩm nghiên cứu khác do nhầm lẫn ở liều thứ 1 và thứ 2, và do đó bị loại khỏi nhóm giả dược và nhóm TAK-003; †Hiệu giá trung hòa tương hỗ ≥ 10 đối với một

hoặc nhiều típ huyết thanh DENV ở thời điểm ban đầu; ‡Huyết thanh âm tính với cả bốn típ huyết thanh DENV lúc ban đầu; **Mối liên hệ với vắc xin thử nghiệm được đánh giá bởi người nghiên cứu; ††Sáu trường hợp tử vong xảy ra ở nhóm dùng giả dược và 11 trường hợp tử vong xảy ra ở nhóm TAK-003; không có ca tử vong nào được coi là liên quan đến TAK-003. Đáng chú ý, phân tích tổng hợp về dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có bằng chứng về việc tăng nguy cơ sốt xuất huyết nặng hoặc nhập viện ở những người được tiêm Qdenga, bất kể tình trạng huyết thanh ban đầu.

2.2.3. Khuyến nghị của WHO và các cân nhắc về chương trình tiêm chủng

Dựa trên bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn mạnh mẽ, WHO đã tiên thẩm định Qdenga vào tháng 5 năm 2024 và khuyến nghị các quốc gia nên xem xét đưa Qdenga vào chương trình tiêm chủng thường xuyên ở các khu vực có dịch bệnh lưu hành ⁽³³⁾. WHO khuyến cáo rằng Qdenga nên được xem xét sử dụng cho trẻ em từ 6-16 tuổi trong các khu vực có gánh nặng bệnh tật SXHD cao, nhưng cũng công nhận rằng vắc xin có thể có lợi cho các nhóm tuổi khác, bao gồm cả người lớn.

Một trong những ưu điểm chính của Qdenga là không cần sàng lọc trước tiêm chủng, đơn giản hóa việc triển khai chương trình và loại bỏ rào cản tiếp cận vắc xin. WHO không khuyến nghị sàng lọc trước tiêm chủng cho Qdenga do không có nguy cơ gia tăng bệnh nặng ở những người âm tính huyết thanh. Tuy nhiên, WHO nhấn mạnh sự cần thiết phải xem xét cẩn thận bối cảnh dịch tễ học SXHD tại địa phương, gánh nặng bệnh tật và các cân nhắc về chương trình khi đưa ra quyết định về việc đưa Qdenga vào các chương trình tiêm chủng quốc gia.

Các quốc gia như Indonesia, Brazil và Argentina đã bắt đầu đưa Qdenga vào chương trình tiêm chủng quốc gia và khu vực, cho thấy sự chấp nhận và tin tưởng ngày càng tăng đối với vắc xin này như một công cụ quan trọng để kiểm soát SXHD.

Qdenga (TAK-003) đại diện cho một vắc xin phòng SXHD, đã khắc phục những hạn chế của các loại vắc xin trước đó và bước đầu mang đến một công cụ chủ động trong cuộc chiến chống lại căn bệnh toàn cầu này. Hiệu lực lâm sàng đã được chứng minh, hồ sơ an toàn được chấp nhận, khả năng bảo vệ phổ rộng chống lại cả bốn típ huyết thanh DENV và tính thực tế trong triển khai chương trình, không cần sàng lọc típ huyết thanh DENV trước tiêm chủng, khiến Qdenga trở thành một lựa chọn vắc xin phù hợp để kiểm soát và phòng ngừa bệnh SXHD ở các khu vực có dịch bệnh lưu hành và trên toàn thế giới. Khi Qdenga tiếp tục được triển khai và sử dụng rộng rãi hơn, vắc xin sẽ đóng vai trò quan trọng góp phần giảm gánh nặng bệnh tật SXHD, bảo vệ sức khỏe cộng đồng và tiến gần hơn đến mục tiêu thế giới về một tương lai không còn SXHD.

3. Vắc xin đang trong giai đoạn nghiên cứu, phát triển

Một số vắc xin đầy hứa hẹn khác đang được phát triển, sử dụng nhiều cách tiếp cận khác nhau để tăng cường hiệu quả, độ an toàn và khả năng áp dụng, bao gồm:

Vắc xin sống giảm độc lực (LATV): LATV vẫn là một lĩnh vực tập trung chính, nhằm mục đích tạo ra khả năng miễn dịch lâu dài và phổ rộng. Ứng cử viên vắc xin LATV tử giá của Viện Dị ứng và Bệnh Truyền nhiễm Quốc gia Hoa Kỳ (NIAID), dựa trên chủng DENV-4 suy yếu, là một ví dụ nổi bật, hiện đang được Butantan ở Brazil tiếp tục phát triển và đã hoàn tất thử nghiệm giai đoạn 3 với kết quả khả quan, đang trong quá trình xem xét cấp phép.

Vắc xin tiểu đơn vị: Tập trung vào việc cung cấp các kháng nguyên vi rút tinh khiết (protein tái tổ hợp hoặc peptide). Vắc xin tiểu đơn vị có ưu điểm là an toàn hơn LATV nhưng cần xem xét về khả năng sinh miễn dịch và yêu cầu tá được phù hợp/ lịch tiêm chủng các mũi tiêm tăng cường.

Vắc xin DNA: Cung cấp vật liệu di truyền mã hóa kháng nguyên vi rút. An toàn, ổn định và dễ sản xuất, nhưng có xu hướng kém khả năng sinh miễn dịch hơn và yêu cầu thiết bị phân phối chuyên dụng.

Vắc xin véc tơ vi rút: Sử dụng vi rút vô hại để mang gen vi rút sốt xuất huyết. Kích hoạt phản ứng miễn dịch mạnh mẽ nhưng cần thận trọng về phản ứng miễn dịch tồn tại từ trước đối với véc tơ.

Vắc xin bất hoạt: Sử dụng vi rút bất hoạt toàn bộ tế bào. An toàn hơn LATV nhưng có thể kém khả năng sinh miễn dịch hơn và yêu cầu tiêm nhiều liều/bổ sung tá được phù hợp.

Bối cảnh vắc xin SXHD đang phát triển nhanh chóng, với một loạt các ứng cử viên đầy hứa hẹn đang được phát triển bằng cách sử dụng các cách tiếp cận khác nhau. Mục tiêu là phát triển vắc xin tối ưu về tính sinh miễn dịch, an toàn hơn, hiệu quả hơn và có thể tiếp cận rộng rãi hơn cho tất cả các quần thể có nguy cơ.

4. Các chiến lược tiêm chủng và cân nhắc đưa vắc xin phòng sốt xuất huyết dengue vào chương trình tiêm chủng quốc gia

Việc đưa vắc xin phòng sốt xuất huyết dengue vào các chương trình tiêm chủng quốc gia đòi hỏi phải xem xét và lập kế hoạch cẩn thận để tối ưu hóa tác động sức khỏe cộng đồng và đảm bảo triển khai thành công. Các yếu tố chính cần xem xét bao gồm nhóm tuổi mục tiêu, lịch tiêm chủng, chiến lược sàng lọc trước tiêm chủng, tiêm chủng cùng với triển khai các vắc xin khác, các cân nhắc về chương trình và hậu cần, truyền thông nguy cơ, sự tham gia của cộng đồng, giám sát và cảnh giác được...

4.1. Nhóm tuổi sử dụng vắc xin Qdenga (TAK-003)

WHO khuyến cáo sử dụng Qdenga cho trẻ em từ 6-16 tuổi ở các khu vực có cường độ lây truyền sốt xuất huyết cao, nơi bệnh này gây ra vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng kể. Nhóm tuổi này đại diện cho đối tượng có gánh

nặng bệnh tật cao nhất và có khả năng được hưởng lợi nhiều nhất từ việc tiêm chủng. Tuy nhiên, các quốc gia có thể điều chỉnh nhóm tuổi mục tiêu dựa trên dữ liệu dịch tễ học địa phương và các ưu tiên về chương trình. EMA và một số quốc gia khác đã phê duyệt Qdenga cho những người từ 4 tuổi trở lên, cho phép linh hoạt hơn trong việc xem xét mục tiêu, đối tượng tiêm chủng phù hợp nhất.

4.2. Lịch tiêm chủng và liều lượng

Lịch tiêm chủng Qdenga được khuyến nghị là hai liều 0,5 ml, tiêm dưới da, cách nhau 3 tháng. Khoảng cách tối thiểu giữa hai liều là 3 tháng và không nên giảm khoảng cách này. Nếu liều thứ hai bị trì hoãn, không cần thiết phải bắt đầu lại từ đầu và nên tiêm liều thứ hai ngay khi có cơ hội thuận tiện. Hiện tại, WHO không khuyến nghị tiêm liều tăng cường, nhưng các nghiên cứu đang tiếp tục thực hiện để đánh giá sự cần thiết và thời điểm tối ưu của liều tăng cường.

4.3. Chiến lược sàng lọc trước tiêm chủng và tình trạng huyết thanh học

Vắc xin Qdenga không cần sàng lọc tình trạng phơi nhiễm trước đó cũng như sàng lọc tip huyết thanh DENV trước tiêm chủng. Qdenga cho thấy không có nguy cơ gia tăng sốt xuất huyết nặng ở những người huyết thanh âm tính, loại bỏ sự cần thiết của việc sàng lọc huyết thanh học tốn kém và phức tạp trước khi tiêm chủng. Điều này đơn giản hóa đáng kể việc triển khai chương trình và tăng cường khả năng tiếp cận vắc xin, đặc biệt ở các khu vực có nguồn lực hạn chế. WHO khuyến cáo không cần sàng lọc trước tiêm chủng cho Qdenga, cho phép sử dụng vắc xin rộng rãi hơn. Triển khai tiêm chủng vắc xin Qdenga không bị rào cản về việc bổ sung sàng lọc huyết thanh học.

4.4. Tiêm cùng với các vắc xin khác

Dữ liệu hiện có hỗ trợ việc sử dụng đồng thời Qdenga với vắc xin sốt vàng da và viêm gan A. Các nghiên cứu đang được tiến hành để đánh giá việc sử dụng đồng thời với vắc xin HPV, kết quả ban đầu cho thấy Qdenga có thể dùng đồng thời với HPV9 mà không gây ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch⁽³⁴⁾. Dựa trên các nghiên cứu và nguyên tắc tiêm chủng chung với các vắc xin khác, Qdenga có thể được tiêm đồng thời với các vắc xin bất hoạt, tiểu đơn vị hoặc mRNA khác, ngoại trừ vắc xin sống, cần có thêm dữ liệu để hỗ trợ việc tiêm đồng thời. Khi dùng đồng thời Qdenga với các vắc xin khác, nên tiêm ở các vị trí khác nhau, tốt nhất là ở các chi khác nhau.

4.5. Các cân nhắc về triển khai tiêm chủng và hậu cần

Việc triển khai tiêm chủng vắc xin SXHD đòi hỏi lập kế hoạch hậu cần cẩn thận, đặc biệt trong các khu vực lưu hành dịch SXHD ở châu Á, châu Mỹ La Tinh và các vùng nhiệt đới khác. Các yếu tố chính cần xem xét bao gồm:

4.5.1. Yêu cầu dây chuyền lạnh bảo quản vắc xin

Vắc xin sống giảm độc lực yêu cầu bảo quản trong dây chuyền lạnh ở nhiệt độ 2-8°C, tương tự như nhiều vắc xin sống khác, để đảm bảo tính ổn định và hiệu lực. Không giống các vắc xin bất hoạt, tiểu đơn vị hoặc mRNA,

vắc xin SXHD không cần bảo quản ở nhiệt độ cực thấp (như -70°C), giúp giảm áp lực hậu cần so với các vắc xin như COVID-19 mRNA. Tuy nhiên, việc triển khai ở các khu vực vùng sâu, vùng xa hoặc khó tiếp cận (như nông thôn Philippines, Brazil hoặc các đảo nhỏ) đòi hỏi hệ thống tủ lạnh đáng tin cậy, nguồn điện ổn định và phương tiện vận chuyển lạnh chuyên dụng. Theo hướng dẫn của nhà sản xuất Takeda, vắc xin có thể được lưu trữ trong điều kiện tiêu chuẩn dây chuyền lạnh lên đến 18 tháng, nhưng cần kiểm tra định kỳ để đảm bảo không bị gián đoạn nhiệt độ. Các quốc gia cần đầu tư vào cơ sở hạ tầng dây chuyền lạnh và đào tạo nhân viên để duy trì chất lượng vắc xin, đặc biệt ở những nơi có khí hậu nóng ẩm làm tăng nguy cơ hư hỏng.

4.5.2. Đào tạo nhân viên y tế

Nhân viên y tế cần được đào tạo toàn diện về quy trình bảo quản, hoàn nguyên và tiêm Qdenga, bao gồm cả việc xử lý các tác dụng phụ tiềm ẩn. Qdenga được cung cấp dưới dạng bột đông khô, cần được hoàn nguyên với dung môi trước khi tiêm, đòi hỏi kỹ thuật chuẩn để tránh sai sót. Đào tạo phải bao gồm hướng dẫn về tiêm dưới da đúng cách, nhận biết các phản ứng sau tiêm (như đau tại chỗ, sốt nhẹ, mệt mỏi) và xử trí các trường hợp hiếm gặp như sốc phản vệ - một yêu cầu thường quy cho mọi vắc xin. Ngoài ra, nhân viên y tế cần được cập nhật về tính an toàn của Qdenga, đặc biệt là khả năng sử dụng ở cả đối tượng seropositive và seronegative mà không tăng nguy cơ tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE), để đảm bảo an toàn tối đa cho người tiêm và củng cố niềm tin của cộng đồng vào vắc xin, rút kinh nghiệm từ các bài học trong quá khứ. Các chương trình đào tạo nên bao gồm mô phỏng thực hành và cập nhật theo khuyến nghị của WHO để đảm bảo chất lượng tiêm chủng.

4.5.3. Hệ thống giám sát và báo cáo

Một hệ thống giám sát và báo cáo hiệu quả là yếu tố then chốt để triển khai Qdenga thành công. Các quốc gia cần thiết lập cơ chế giám sát tích cực (active surveillance) để ghi nhận các thông tin sau tiêm, bao gồm: (i) đặc điểm đối tượng tiêm (tuổi, tình trạng huyết thanh ban đầu nếu có xét nghiệm); (ii) số lượng và lịch trình mũi tiêm (hai liều cách nhau 3 tháng); (iii) thông tin về vắc xin sử dụng (số lô, ngày sản xuất); (iv) điều kiện bảo quản dây chuyền lạnh; và (v) các phản ứng sau tiêm, từ nhẹ (đau, sốt) đến nghiêm trọng (SXHD nặng, sốc phản vệ). Hệ thống này cần tích hợp báo cáo điện tử để theo dõi thời gian thực, đặc biệt ở các quốc gia lưu hành dịch như Brazil, Philippines và Thái Lan, nơi đã ghi nhận hơn 3 triệu ca SXHD mỗi năm. Theo dõi dài hạn (ít nhất 4,5 năm, như trong thử nghiệm TIDES) là cần thiết để đánh giá hiệu quả thực tế và phát hiện sớm bất kỳ rủi ro nào, dù thử nghiệm lâm sàng cho thấy Qdenga không tăng nguy cơ ADE. Các quốc gia nên sử dụng mô hình giám sát như của PAHO hoặc WHO, với báo cáo định kỳ gửi đến cơ quan y tế quốc gia và quốc tế để hỗ trợ điều chỉnh chiến lược tiêm chủng.

4.5.4. Nguồn lực tài chính

Triển khai Qdenga vào các chương trình tiêm chủng quốc gia đòi hỏi

nguồn lực tài chính đáng kể để chi trả cho các khoản như mua vắc xin, vận chuyển, bảo quản dây chuyền lạnh, đào tạo nhân viên y tế và vận hành hệ thống giám sát. Chi phí mỗi liều Qdenga dao động tùy quốc gia, nhưng ước tính khoảng 20-50 USD, thấp hơn nhiều so với Dengvaxia (50-100 USD/liều), giúp tăng khả năng chi trả ở các nước thu nhập trung bình thấp. Tuy nhiên, các quốc gia có thu nhập trung bình thấp cần cân nhắc hỗ trợ tài chính từ các tổ chức quốc tế (như GAVI, Ngân hàng Thế giới) hoặc quỹ y tế công để giảm gánh nặng ngân sách. Các phân tích kinh tế - y tế từ nghiên cứu triển khai Qdenga ở Brazil và Thái Lan cho thấy tỉ lệ chi phí - hiệu quả cao ở các khu vực lưu hành dịch nặng, với mỗi USD đầu tư vào vắc xin tiết kiệm được 2-3 USD chi phí điều trị Dengue nặng. Cần xây dựng kế hoạch tài chính dài hạn, kết hợp với chiến lược truyền thông để tăng tỉ lệ chấp nhận vắc xin, đặc biệt sau tranh cãi về Dengvaxia ở Philippines. Các quốc gia cũng nên xem xét tích hợp Qdenga vào chương trình tiêm chủng mở rộng (EPI) để tối ưu hóa nguồn lực và tiếp cận cộng đồng.

4.6. Truyền thông nguy cơ và sự tham gia của cộng đồng

Truyền thông nguy cơ hiệu quả và sự tham gia của cộng đồng là rất quan trọng để đảm bảo sự chấp nhận và sử dụng vắc xin Qdenga thành công. Các chiến lược truyền thông nên được thiết kế để giải quyết các mối quan tâm của cộng đồng, cung cấp thông tin cân bằng và dựa trên bằng chứng về lợi ích và rủi ro của vắc xin, đồng thời thúc đẩy sự tin tưởng vào vắc xin và chương trình tiêm chủng. Sự tham gia của các nhà lãnh đạo cộng đồng, nhân viên y tế và các bên liên quan khác là rất quan trọng để xây dựng lòng tin và đảm bảo rằng thông điệp truyền thông phù hợp với bối cảnh văn hóa và ngôn ngữ địa phương. Một trong những thông điệp cần nhấn mạnh là lợi ích từ việc tiêm chủng lớn hơn đáng kể các rủi ro có thể có ⁽³³⁾.

4.7. Giám sát và cảnh giác được

Giám sát và cảnh giác được mạnh mẽ là rất cần thiết sau khi đưa vắc xin SXHD vào sử dụng rộng rãi để theo dõi độ an toàn và hiệu quả của vắc xin trong các điều kiện thực tế. Các hệ thống giám sát nên được thiết lập để phát hiện và điều tra các biến cố bất lợi có thể xảy ra sau khi tiêm chủng và đánh giá tác động của vắc xin đối với dịch tễ học sốt xuất huyết, đặc biệt là bất kỳ thay đổi tiềm ẩn nào về sự lây truyền và ưu thế của các típ huyết thanh DENV khác nhau.

Việc đưa vắc xin SXHD vào các chương trình tiêm chủng quốc gia đòi hỏi phải xem xét cẩn thận và lập kế hoạch chiến lược để tối ưu hóa tác động sức khỏe cộng đồng và đảm bảo triển khai thành công. Bằng cách xem xét cẩn thận các yếu tố chính như nhóm tuổi mục tiêu, lịch tiêm chủng, chiến lược sàng lọc trước tiêm chủng, tiêm đồng thời với các vắc xin khác, các cân nhắc về chương trình và hậu cần, truyền thông nguy cơ và sự tham gia của cộng đồng, giám sát và cảnh giác được, các quốc gia có thể đưa ra quyết định phù hợp và triển khai hiệu quả vắc xin như một giải pháp chủ động, hiệu quả để kiểm soát và phòng ngừa bệnh sốt xuất huyết.

5. Các ưu tiên nghiên cứu và hướng đi trong tương lai

Mặc dù đã có vắc xin là thể hiện một bước tiến đáng kể, vẫn còn những câu hỏi và lĩnh vực nghiên cứu cần được ưu tiên để tối ưu hóa việc sử dụng vắc xin. Các ưu tiên nghiên cứu chính và hướng đi trong tương lai bao gồm:

5.1. Xác định hiệu quả bảo vệ và các yếu tố liên quan của vắc xin

Cần xác định các dấu ấn sinh học như tính sinh miễn dịch từ đó có thể dự đoán khả năng bảo vệ để đánh giá hiệu quả của vắc xin.

5.2. Đánh giá hiệu quả và độ an toàn lâu dài

Cần đánh giá đầy đủ thời gian bảo vệ, sự suy giảm hiệu quả vắc xin theo thời gian và sự cần thiết của liều tăng cường. Các nghiên cứu theo dõi dài hạn cung cấp thêm dữ liệu an toàn.

5.3. Phát triển vắc xin thế hệ mới và các cách tiếp cận mới

Nỗ lực tiếp tục hướng tới vắc xin hiệu quả, an toàn hơn (tăng cường bảo vệ chống lại DENV-3 và DENV-4), vắc xin tiểu đơn vị, DNA, véc tơ vi rút và vắc xin mRNA.

5.4. Tối ưu hóa lịch tiêm chủng và chiến lược phân phối

Khám phá lịch tiêm chủng tối ưu (liều duy nhất, khoảng thời gian dài hơn) và chiến lược tiêm chủng phù hợp để đạt độ bao phủ cao.

5.5. Đánh giá hiệu quả chi phí và tác động kinh tế

Đánh giá tính hiệu quả chi phí của vắc xin thông qua việc nghiên cứu dịch tễ học để hỗ trợ việc hoạch định chính sách phù hợp, hiệu quả.

5.6. Giám sát việc sử dụng vắc xin và cảnh giác dược

Tiếp tục giám sát và cảnh giác dược để theo dõi độ an toàn và hiệu quả trong thực tế, phát hiện vấn đề mới nổi và đánh giá tác động dịch tễ học.

5.7. Tăng cường truyền thông nguy cơ và sự tham gia của cộng đồng

Tiếp tục nỗ lực phát triển và thực hiện các chiến lược truyền thông dựa trên bằng chứng để xây dựng lòng tin và đảm bảo sự chấp nhận vắc xin của cộng đồng.

Kết luận

Tóm lại, vắc xin SXHD mang lại công cụ đầy hứa hẹn để kiểm soát bệnh. Việc triển khai vắc xin đòi hỏi lập kế hoạch, giám sát, đảm bảo nguồn lực triển khai và sự tham gia cộng đồng để tối ưu hóa tác động của vắc xin tới sức khỏe cộng đồng và tiến gần hơn đến tương lai kiểm soát hiệu quả SXHD.

Tài liệu tham khảo

- Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine*. 2017;35(47):6355-8.
- Simmons JS, Reynolds FHK, John JHS. *Experimental Studies of Dengue*. By J.S. Simmons, Joe H. St. John and Francois H.K. Reynolds 1931.
- Sabin AB, Schlesinger RW. Production of Immunity to Dengue with Virus Modified by Propagation in Mice. *Science*. 1945;101(2634):640-2.
- Schlesinger RW. *Dengue Viruses*. 1 ed: Springer Vienna; 2012. 136 p.
- Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):509-17.
- Halstead SB, Eckels KH, Putvatana R, Larsen LK, Marchette NJ. Selection of attenuated dengue 4 viruses by serial passage in primary kidney cells. IV. Characterization of a vaccine candidate in fetal rhesus lung cells. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33(4):679-83.
- Kanesa-Thanan N, Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Vaughn DW, Coster TS, et al. Phase 1 studies of Walter Reed Army Institute of Research candidate attenuated dengue vaccines: selection of safe and immunogenic monovalent vaccines. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(6 Suppl):17-23.
- Thomas SJ, Endy TP. Critical issues in dengue vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(5):442-50.
- Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P, Yoksan S, Forrat R, Attanath P, et al. Safety and immunogenicity of tetravalent live-attenuated dengue vaccines in Thai adult volunteers: role of serotype concentration, ratio, and multiple doses. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(3):264-72.
- Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines*. 2014;2(1):3-9.
- Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011;29(42):7229-41.
- Pugachev KV, Guirakhoo F, Monath TP. New developments in flavivirus vaccines with special attention to yellow fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(5):387-94.
- Osorio JE, Brewoo JN, Silengo SJ, Arguello J, Moldovan IR, Tary-Lehmann M, et al. Efficacy of a tetravalent chimeric dengue vaccine (DENVax) in *Cynomolgus* macaques. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(6):978-87.
- Coller BA, Clements DE, Bett AJ, Sagar SL, Ter Meulen JH. The development of recombinant subunit envelope-based vaccines to protect against dengue virus induced disease. *Vaccine*. 2011;29(42):7267-75.
- Danko JR, Beckett CG, Porter KR. Development of dengue DNA vaccines. *Vaccine*. 2011;29(42):7261-6.
- Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia(R): development to deployment. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(10):2295-314.
- Pinheiro-Michelsen JR, Souza R, Santana IVR, da Silva PS, Mendez EC, Luiz WB, et al. Anti-dengue Vaccines: From Development to Clinical Trials. *Front Immunol*. 2020;11:1252.
- CDC. GRADE Analysis: Dengvaxia® Dengue Vaccine 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/acip/grade/CYD-TDV-dengue-vaccine.html>].
- Larson HJ, Hartigan-Go K, de Figueiredo A. Vaccine confidence plummets in the Philippines following dengue vaccine scare: why it matters to pandemic preparedness. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):625-7.
- Fatima K, Syed NI. Dengvaxia controversy: impact on vaccine hesitancy. *J Glob Health*. 2018;8(2):010312.
- Arkin F. Dengue vaccine fiasco leads to criminal charges for researcher in the Philippines. *Science*. 2019.
- Lee MF, Long CM, Poh CL. Current status of the development of dengue vaccines. *Vaccine*. X. 2025;22:100604.

23. Pharmaceuticals T. QDENGGA® Summary of Product Characteristics. 2022.
24. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1350-e9.
25. Waickman AT, Friberg H, Gargulak M, Kong A, Polhemus M, Endy T, et al. Assessing the Diversity and Stability of Cellular Immunity Generated in Response to the Candidate Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine TAK-003. *Front Immunol*. 2019;10:1778.
26. Osorio JE, Wallace D, Stinchcomb DT. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):497-508.
27. Chu H, George SL, Stinchcomb DT, Osorio JE, Partidos CD. CD8+ T-cell Responses in Flavivirus-Naïve Individuals Following Immunization with a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate. *J Infect Dis*. 2015;212(10):1618-28.
28. Ambuel Y, Young G, Brewoo JN, Paykel J, Weisgrau KL, Rakasz EG, et al. A rapid immunization strategy with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine elicits protective neutralizing antibody responses in non-human primates. *Front Immunol*. 2014;5:263.
29. Vaughn DW, Hoke CH, Jr., Yoksan S, LaChance R, Innis BL, Rice RM, et al. Testing of a dengue 2 live-attenuated vaccine (strain 16681 PDK 53) in ten American volunteers. *Vaccine*. 1996;14(4):329-36.
30. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med*. 2019;26(7).
31. Nam TV. Tóm tắt dữ liệu vắc-xin TAK-003 và những câu hỏi thường gặp trong thực hành. 2024.
32. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Global Health*. 2024;12(2):e257-e70.
33. WHO. WHO position paper on dengue vaccines. *Weekly epidemiological record*. 2024;18(99):203-24.
34. (NCT04313244) Cg. Immunogenicity and Safety of Dengue Tetravalent Vaccine (TDV) and Recombinant 9-valent Human Papillomavirus Vaccine (9vHPV) in Participants Aged ≥9 to <15 Years 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313244>].

CHƯƠNG 13. THỰC HÀNH TIÊM CHỦNG VẮC XIN PHÒNG SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

BS. CKI. Bạch Thị Chính, TS. BS. Nguyễn Huy Luân

Trong bối cảnh sốt xuất huyết dengue đang ngày càng trở thành gánh nặng y tế công cộng tại nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam, việc triển khai vắc xin phòng bệnh là một bước tiến quan trọng trong công tác dự phòng chủ động, toàn diện và bền vững. Chương này được xây dựng nhằm cung cấp cho nhân viên y tế những hướng dẫn thực hành cụ thể và để áp dụng trong quá trình tiêm chủng vắc xin phòng sốt xuất huyết tại cơ sở. Mục tiêu của chương không chỉ giúp cán bộ y tế nắm chắc kiến thức chuyên môn mà còn trang bị kỹ năng thực hành an toàn - chính xác - phù hợp với hướng dẫn hiện hành của Bộ Y tế và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Qua đó, nâng cao chất lượng tiêm chủng, đảm bảo quyền lợi và an toàn cho người dân, đặc biệt tại các vùng có nguy cơ dịch cao.

1. Đối tượng, lịch tiêm và các nguyên tắc chung

1.1. Đối tượng tiêm chủng theo khuyến cáo

Tại Việt Nam, vắc xin **Qdenga (TAK-003)** được Bộ Y tế cấp phép chỉ định cho người từ **4 tuổi trở lên, không giới hạn độ tuổi trên**. Vắc xin được tiêm mà không yêu cầu xét nghiệm sàng lọc hoặc xác định tiền sử nhiễm vi rút Dengue trước đó.

Vắc xin TAK-003 cũng đã được Cơ quan Dược phẩm Châu Âu ⁽²⁾ và Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Sản phẩm Chăm sóc Sức khỏe của Vương quốc Anh cấp phép sử dụng cho những người từ ≥ 4 tuổi; trong khi, tại Indonesia, vắc xin được cấp phép sử dụng cho những người từ 6-45 tuổi. Độ tuổi chỉ định sử dụng khác nhau giữa các quốc gia.

Xem xét đến mục tiêu áp dụng vào các chương trình tiêm chủng quốc gia/ tiêm chủng diện rộng, WHO khuyến nghị sử dụng TAK-003 ở trẻ em từ 6-16 tuổi ở những nơi có cường độ lây truyền sốt xuất huyết cao. Việc tiêm chủng tốt nhất nên được bắt đầu khoảng 1-2 năm trước độ tuổi cao điểm của tỉ lệ nhập viện liên quan đến sốt xuất huyết, mặc dù việc điều chỉnh chương trình với việc thực hiện các can thiệp tiêm chủng và y tế khác tại trường học cũng là một cân nhắc quan trọng. Tiêm chủng bổ sung cũng có thể được xem xét cho các nhóm tuổi khác trong độ tuổi từ 6-16 tuổi tại thời điểm triển khai vắc xin.

Người du lịch: Khách du lịch đến vùng dịch nên tiêm liều đầu tiên **ít nhất 14 ngày** trước chuyến đi.

Những người sống ở các quốc gia không lưu hành sốt xuất huyết, nhưng từng nhiễm một trong bốn tip huyết thanh vi rút Dengue (DENV-1 đến DENV-4) do du lịch đến vùng lưu hành dịch, có thể được hưởng lợi từ việc tiêm vắc xin Qdenga (TAK-003). Vắc xin này giúp ngăn ngừa nhiễm sốt xuất huyết lần thứ hai, vốn có nguy cơ nặng hơn lần đầu, khi họ quay lại các khu vực lưu hành bệnh. Những đối tượng như khách du lịch thường

xuyên, người di cư, hoặc người nước ngoài cư trú dài hạn tại các quốc gia lưu hành dịch thường có khả năng đã nhiễm dengue trước đó (huyết thanh dương tính) cao hơn so với những người đi du lịch ngắn hạn hoặc lần đầu.

Khách du lịch cần được thông tin rằng sự lây truyền sốt xuất huyết không đồng đều giữa các quốc gia, và các tít huyết thanh lưu hành có thể thay đổi theo thời điểm và khu vực. Lợi ích bảo vệ của Qdenga là cao nhất với rủi ro thấp nhất trong các đợt dịch do DENV-1 hoặc DENV-2 tại điểm đến, do vắc xin cho thấy hiệu lực vượt trội chống lại hai tít này (89% với DENV-1 và 91% với DENV-2, theo thử nghiệm TIDES) ⁽³⁾.

Sự bảo vệ bắt đầu từ 14 ngày sau liều tiêm đầu tiên và hiệu lực 81,1% (khoảng tin cậy 95%: 64,1-90,0%) đã được chứng minh giữa liều đầu tiên và liều thứ hai; do đó, liều đầu tiên có thể được tiêm tối thiểu 14 ngày trước khi đi du lịch đến quốc gia lưu hành sốt xuất huyết. Để đảm bảo thời gian bảo vệ, cần tiêm liều thứ hai sau khoảng thời gian tối thiểu 3 tháng. Cho đến khi có thêm dữ liệu về hồ sơ hiệu quả - an toàn, WHO khuyến nghị giới hạn độ tuổi từ 6 tuổi đến 60 tuổi đối với khách du lịch.

Vắc xin Dengvaxia (CYD-TDV): Vắc xin được khuyến cáo cho người từ 9-45 tuổi và đã có bằng chứng nhiễm Dengue trước đó. Tuy nhiên, vắc xin này chưa được cấp phép tại Việt Nam, do vậy phần tiếp theo sẽ không đề cập đến.

Bảng 13.1. Khuyến cáo đối tượng tiêm vắc xin phòng SXHD (TAK-003) từ một số quốc gia

STT	Quốc gia	Hiệp hội / Cơ quan phê duyệt	Độ tuổi	Diễn giải	Đối tượng
1	Argentina ⁽⁴⁾	Hiệp hội Truyền nhiễm Argentina (SADI)	4 - 60 tuổi	- Những cá nhân sống ở khu vực có nguy cơ, lý tưởng nhất là đã từng nhiễm bệnh. - Những người đi du lịch đến các khu vực lưu hành lý tưởng nhất là đã từng nhiễm bệnh tùy thuộc vào điểm đến, các huyết thanh lưu hành, mùa, thời gian lưu trú và đặc điểm của du khách	Người sống trong vùng dịch/ Người du lịch.

STT	Quốc gia	Hiệp hội / Cơ quan phê duyệt	Độ tuổi	Diễn giải	Đối tượng
2	Brazil ⁽⁵⁾	Cơ quan Giám sát Sức khỏe Quốc gia Brazil (ANVISA)	4 - 60 tuổi	Được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia (NIP): – Các khu vực có đô thị lớn, có tỉ lệ lây truyền cao trong mười năm qua và dân số thường trú bằng hoặc lớn hơn 100.000 người, cũng tính đến tỉ lệ cao trong những tháng gần đây.	Người sống trong vùng dịch.
3.	Đức ⁽⁶⁾	Ủy ban thường trực về tiêm chủng (STIKO)	Từ 4 tuổi trở lên và đã từng mắc SXH	STIKO đã ban hành khuyến cáo cho những người từ ≥ 4 tuổi có tiền sử mắc bệnh sốt xuất huyết được chẩn đoán trong phòng thí nghiệm và đang có kế hoạch đi đến một khu vực lưu hành bệnh sốt xuất huyết và do đó có nguy cơ phơi nhiễm cao hơn (ví dụ: Lưu trú lâu hơn, bùng phát hiện tại). Không có khuyến cáo chung nào cho những người chưa từng mắc bệnh sốt xuất huyết.	Người du lịch.

STT	Quốc gia	Hiệp hội / Cơ quan phê duyệt	Độ tuổi	Diễn giải	Đối tượng
4	Tây Ban Nha ⁽⁷⁾	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm và Vi sinh lâm sàng Tây Ban Nha	4 - 60 tuổi	– Người có huyết thanh dương tính đi đến vùng lưu hành (≥ 14 ngày) – Người có huyết thanh âm tính và nếu đang có dịch tại nơi đến – Người có huyết thanh âm tính dễ mắc sốt xuất huyết nặng đi đến vùng lưu hành có nguy cơ cao	Người du lịch.
5	Indonesia ⁽⁸⁾	Hiệp hội Nhi khoa Indonesia (IDAI)	6 - 45 tuổi		Người sống trong vùng dịch.
6	Thailand ⁽⁹⁾	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Thái Lan	4 - 60 tuổi		Người sống trong vùng dịch.

1.2. Tiêm chủng cho người trên 60 tuổi

Hiện nay, người cao tuổi (> 60 tuổi) là nhóm người có nguy cơ cao gặp phải biến chứng nặng khi mắc sốt xuất huyết ⁽¹⁰⁾.

Theo Cơ quan Dược phẩm châu Âu (EMA), Ủy ban về Dược phẩm dùng cho Người (CHMP) đã phê duyệt việc mở rộng chỉ định sử dụng vắc xin Qdenga (TAK-003) cho người khỏe mạnh trên 60 tuổi, xóa bỏ giới hạn độ tuổi tối đa trước đây là 60. Quyết định này dựa trên phân tích chi tiết dữ liệu từ chương trình phát triển lâm sàng, bao gồm các thử nghiệm trên đối tượng từ 4 đến 60 tuổi. Kết quả cho thấy tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch của vắc xin không bị ảnh hưởng đáng kể bởi độ tuổi, với hồ sơ lợi ích - nguy cơ thuận lợi tương tự được dự đoán cho nhóm trên 60 tuổi. Do đó, Qdenga được coi là an toàn và hiệu quả cho người cao tuổi khỏe mạnh, mở rộng khả năng bảo vệ chống sốt xuất huyết ở các vùng lưu hành dịch ⁽²⁾.

2. Quy trình khám sàng lọc trước tiêm chủng đối với trẻ em và người lớn

2.1. Mục tiêu

- Tư vấn, giải thích cho người đi tiêm về lợi ích và nguy cơ của việc tiêm vắc xin sống, giúp họ hiểu rõ và đưa ra quyết định tiêm chủng phù hợp.
- Xác định được các trường hợp chống chỉ định tiêm vắc xin sống.
- Phát hiện được các trường hợp cần thận trọng khi tiêm vắc xin sống.
- Đảm bảo an toàn tiêm chủng, giảm thiểu tối đa các tai biến có thể xảy ra.

2.2. Các bước khám sàng lọc

2.2.1. Hỏi bệnh sử

Tiền sử dị ứng: Hỏi kỹ về tiền sử phản vệ với vắc xin hoặc thành phần của vắc xin (α, α -Trehalose dihydrate, Poloxamer 407, Albumin huyết thanh người...), cũng như dị ứng nặng với thuốc, thức ăn,...

Tình trạng miễn dịch: Khai thác các bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh, mắc phải (HIV), ung thư, hoặc việc đang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (corticosteroid liều cao, hóa trị, xạ trị...).

Tình trạng sức khỏe: Có đang sốt, mắc bệnh cấp tính không? Tiền sử bệnh mạn tính (tim, phổi, thận, thần kinh...) và mức độ kiểm soát.

Tiền sử tiêm chủng và sử dụng chế phẩm máu: Có tiêm vắc xin sống khác trong 4 tuần qua không? Có dùng globulin miễn dịch trong 3 tháng qua không?

Các yếu tố khác: Tiền sử ngất sau tiêm, tình trạng mang thai, cho con bú,...

2.2.2. Khám thực thể

Đo thân nhiệt, mạch, huyết áp (nếu cần).

Đánh giá tổng trạng chung.

2.3. Đánh giá kết quả khám sàng lọc và chỉ định tiêm chủng

Dựa vào kết quả khám sàng lọc, bác sĩ sẽ đánh giá và đưa ra quyết định tiêm chủng phù hợp:

2.3.1. Chỉ định

Vắc xin Qdenga (TAK-003): Bộ Y tế Việt Nam cấp phép cho vắc xin Qdenga được chỉ định tiêm chủng từ 4 tuổi trở lên, không giới hạn độ tuổi trên.

- Nhóm trẻ em < 4 tuổi: Độ an toàn và hiệu lực của TAK-003 ở trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.
- Người cao tuổi: không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi ≥ 60 tuổi ⁽¹⁴⁾.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới⁽¹⁾, không cần thực hiện xét nghiệm sàng lọc huyết thanh trước khi tiêm vắc xin TAK-003. Việc áp dụng chiến lược sàng lọc không những làm giảm hiệu quả bao phủ và tác động của chương trình tiêm chủng đối với cộng đồng, mà còn làm gia tăng chi phí triển khai. Do đó, vắc xin TAK-003 được chỉ định tiêm mà không yêu cầu xác định tiền sử nhiễm vi rút Dengue trước đó.

2.3.2. Các trường hợp chống chỉ định

Bảng 13.2. Các trường hợp chống chỉ định tiêm vắc xin theo cơ sở tiêm chủng

Nội dung		Tiêm ngoài bệnh viện	Tiêm tại bệnh viện
Quá mẫn với liều tiêm trước đó		0	0
Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải		0	0
Nhiễm HIV (căn cứ vào triệu chứng nhiễm HIV (có/không) và xét nghiệm CD4 để đánh giá (tham khảo hướng dẫn 1575 QĐ-BYT ⁽¹⁵⁾)	Có triệu chứng HIV	0	0
	Xét nghiệm CD4 < 500 tb/mm ³	0	0**
	Xét nghiệm CD4 ≥ 500 tb/mm ³	x	x
	Không có xét nghiệm	0	x (bệnh viện cho làm xét nghiệm và đánh giá)
Phản vệ với thành phần có trong vắc xin (α,α -Trehalose dihydrate, Poloxamer 407, albumin huyết thanh người, kali dihydro phosphate, dinatri hydro phosphate, kali chloride, natri chloride)	Độ 1	x	x
	Độ 2	0	x
	Độ 3	0	0
Phụ nữ có thai (do đó cần tránh mang thai trong ít nhất 1 tháng sau khi tiêm chủng)		0	0
Phụ nữ cho con bú		0	0
Tiền sử dị ứng khác (thuốc thức ăn, vắc xin,...)*	Độ 1	x	x
	Độ 2 trở lên	0	x

Ghi chú: “0” là không tiêm và “x” là tiêm

* Tiền sử dị ứng với thuốc, thức ăn, hoặc vắc xin: Nếu là dị ứng nhẹ (độ 1), như phát ban nhỏ hoặc ngứa, không phải chống chỉ định, nhưng cần giám sát khi tiêm.

Nếu là dị ứng trung bình (độ 2) hoặc hơn, cần đánh giá bởi bác sĩ chuyên khoa dị ứng để xác định nguy cơ, đặc biệt nếu liên quan đến thành phần vắc xin (như gelatin, thường có trong vắc xin sống).

** Chống chỉ định tuyệt đối khi CD4 < 200 tb/mm³. Với mức CD4 từ 200 - 499 tb/mm³, nên thận trọng hoặc chuyển khám sàng lọc tại bệnh viện, nhưng không nhất thiết là chống chỉ định hoàn toàn,

Hướng dẫn cụ thể:

- Trước khi tiêm, nhân viên y tế cần hỏi kỹ tiền sử dị ứng (loại tác nhân, mức độ phản ứng, thời điểm xảy ra) và ghi nhận trong hồ sơ y tế.
- Đối với người có tiền sử dị ứng từ trung bình, nên tiêm tại bệnh viện nơi có khả năng xử trí sốc phản vệ (có epinephrine, máy thở, đội ngũ cấp cứu).
- EMA khuyến nghị theo dõi ít nhất 30 phút sau tiêm để phát hiện sớm phản ứng dị ứng, đặc biệt ở những người có tiền sử dị ứng bất kỳ.

2.3.3. Các trường hợp tạm hoãn

Bảng 13.3. Hướng dẫn phân loại và chỉ định tiêm chủng tại các cơ sở y tế

Nội dung	Tiêm ngoài bệnh viện	Chuyển tiêm tại bệnh viện
Bệnh lý cấp cứu/Bệnh cấp tính, nhiễm trùng	✓ (Tạm hoãn)	✓ (Tạm hoãn)
Sốt ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) / Hạ thân nhiệt ($\leq 35,5^{\circ}\text{C}$)	✓ (Tạm hoãn)	✓ (Tạm hoãn)
Tiền sử dị ứng		
Phản vệ độ 1 với thành phần vắc xin	✓ (Tiêm)	
Phản vệ độ 2 trở lên với các tác nhân khác (thuốc, thức ăn...)		✓ (Cần nhắc)
Tình trạng suy giảm miễn dịch		
Nghi ngờ/mắc SGMD bẩm sinh chưa xác định mức độ, SGMD thể nặng	✓ (Tạm hoãn)	✓ (Cần đánh giá thêm)
Nhiễm HIV không triệu chứng, không có xét nghiệm CD4	✓ (Tạm hoãn)	✓ (Cần làm xét nghiệm và đánh giá)
Bệnh mạn tính chưa ổn định		
Tim mạch, Hô hấp, Thận, Chuyển hóa... đang trong đợt cấp	✓ (Tạm hoãn)	✓ (Cần đánh giá thêm)
Bệnh lý thần kinh (co giật, động kinh) chưa ổn định	✓ (Tạm hoãn)	✓ (Cần đánh giá thêm)
Sử dụng thuốc/chế phẩm y tế gần đây		
Mới dùng globulin miễn dịch (trong vòng 3 tháng)	✓ (Tạm hoãn)	
Mới kết thúc corticoid liều cao, hóa trị, xạ trị (trong vòng 1 tháng)	✓ (Tạm hoãn)	

Ghi chú: “✓” có nghĩa là thực hiện hành động tương ứng (Tiêm, Tạm hoãn, hoặc Chuyển tiêm tại bệnh viện).

2.3.4. Lịch tiêm

Qdenga: Tiêm theo lịch 2 liều, với khoảng cách tối thiểu 3 tháng giữa các liều. Không nên rút ngắn khoảng cách giữa các liều. Nếu liều thứ hai bị trì hoãn vì bất kỳ lý do gì, không cần thiết phải bắt đầu lại liệu trình và liều thứ hai nên được tiêm vào thời điểm sớm nhất có thể (WHO, 2024).

Khuyến cáo tiêm vắc xin Dengue cho người vừa mắc sốt xuất huyết:

Một người có thể bị sốt xuất huyết nhiều lần trong đời (về lý thuyết có thể là 4 lần) do có đến 4 tip vi rút Dengue (DENV 1, 2, 3 và 4). Người bị nhiễm một tip vi rút Dengue có thể tạo miễn dịch lâu dài với chính tip bị nhiễm đó. Tuy nhiên, khả năng bảo vệ chéo với các tip vi rút Dengue khác chỉ kéo dài tối đa là 3 năm (trung bình từ 6 tháng tới 1 năm)⁽¹⁶⁾. Sau thời gian này, người đó vẫn có thể mắc tip vi rút Dengue khác. Khi mắc sốt xuất huyết lần 2 thường sẽ gây ra các triệu chứng nặng hơn so với lần đầu. Đây là một khuyến cáo quan trọng liên quan đến miễn dịch và hiệu quả vắc xin. Cần làm nổi bật thông tin này hoặc đóng khung lưu ý, vì trên thực tế lâm sàng, người dân thường có tâm lý muốn đi tiêm ngay sau khi khỏi bệnh vì lo sợ, nhưng tiêm quá sớm (trong giai đoạn kháng thể tự nhiên còn cao) sẽ làm giảm hiệu lực của vắc xin sống giảm độc lực⁽¹⁶⁾.

Vì vậy, đối với người đã mắc sốt xuất huyết trước đó, vẫn được khuyến cáo nên tiêm vắc xin Qdenga để bảo vệ khỏi nguy cơ nhiễm với các tip vi rút Dengue khác, do vắc xin Qdenga là vắc xin tứ giá có thể bảo vệ cả 4 tip vi rút Dengue.

Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng được kích hoạt bởi nhiễm vi rút Dengue tự nhiên sẽ không ảnh hưởng đến khả năng sinh miễn dịch/tính an toàn của vắc xin, bất kể thời điểm tiêm chủng được thực hiện sau khi nhiễm trùng.

Sau khi một người khỏi bệnh sốt xuất huyết, hệ miễn dịch của họ vẫn ở trạng thái hoạt hóa cao độ. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng được kích hoạt mạnh mẽ bởi nhiễm vi rút Dengue tự nhiên có thể tạo ra một “giai đoạn kháng trị” (refractory period) kéo dài trong vài tháng. Đây là khoảng thời gian mà nồng độ kháng thể trung hòa trong máu vẫn còn rất cao. Nếu tiêm vắc xin sống giảm độc lực trong giai đoạn này, các kháng thể có sẵn sẽ ngay lập tức vô hiệu hóa vi rút vắc xin trước khi chúng kịp nhân lên để kích thích hệ miễn dịch. Do đó, hiệu quả của vắc xin có thể bị hạn chế hoặc thậm chí không có, khiến việc tiêm chủng không tạo ra được sự bảo vệ lâu dài như mong đợi.

Để đạt hiệu quả đầy đủ, việc tiêm chủng vắc xin sau nhiễm bệnh tự nhiên không nên diễn ra trước 1 tháng, và tốt nhất là không trước 6 tháng.

Tuy nhiên, nếu ngày mắc bệnh thực tế không rõ, hoặc vì lý do khách quan mà việc tiêm chủng được thực hiện trước khoảng thời gian 6 tháng và sau 3 tháng (tức là 3-5 tháng sau khi nhiễm bệnh tự nhiên), việc tiêm chủng vẫn mang lại một số lợi ích.

Đối với công tác phòng chống dịch, việc tiêm chủng trước khi bắt đầu mùa mưa sẽ là một cách tiếp cận thực tế để giảm đáng kể quy mô và tác động của dịch bệnh.

2.3.5. Liều tăng cường (liều booster)

Qdenga: Việc suy giảm hiệu lực vắc xin đã được quan sát thấy trong thời gian thử nghiệm 4,5 năm. Hiện tại không có dữ liệu về việc sử dụng liều tăng cường. Các nghiên cứu bổ sung đang được tiến hành để xác định việc sử dụng cũng như thời điểm tối ưu cho liều tăng cường nếu cần thiết. Tuy nhiên, cho đến hiện nay, không khuyến nghị tiêm liều tăng cường⁽¹⁾.

Về dữ liệu hiệu lực vắc xin, hiện tại dữ liệu 54 tháng của Qdenga cho thấy hiệu lực chống nhiễm sốt xuất huyết có bằng chứng vi rút học xác nhận là 61,2% và hiệu lực chống lại nhập viện do sốt xuất huyết là 84,1%. Hiệu lực của Qdenga trong chống chống nhiễm và chống lại nhập viện do sốt xuất huyết gần như không thay đổi từ tháng thứ 36 đến tháng thứ 54 sau khi hoàn thành 2 mũi tiêm⁽²⁵⁾.

2.3.6. Tiêm đồng thời với các vắc xin khác

Khi tiêm đồng thời, các loại vắc xin nên được tiêm vào các vị trí riêng biệt, tốt nhất là ở các chi khác nhau⁽¹⁾.

Các bằng chứng hiện có ủng hộ việc tiêm đồng thời TAK-003 với vắc xin sốt vàng 17D, viêm gan A và 9vHPV⁽¹⁷⁾.

Suy ra từ các nghiên cứu về tiêm đồng thời của các loại vắc xin khác, TAK-003 có thể được tiêm đồng thời với các loại vắc xin bất hoạt, tiểu đơn vị hoặc mRNA khác. Đối với các vắc xin sống khác, cần có thêm các dữ liệu nghiên cứu về việc tiêm đồng thời, cho đến nay, TAK-003 cần được tiêm cách vắc xin sống khác tối thiểu 28 ngày (không tiêm đồng thời, trừ vắc xin sốt vàng cho người từ 18 tuổi)⁽¹⁾.

2.4. Tư vấn trước tiêm chủng

Bác sĩ cần giải thích rõ cho người đi tiêm về lợi ích và nguy cơ của việc tiêm vắc xin phòng sốt xuất huyết dengue.

Cung cấp thông tin về loại vắc xin, đường tiêm, số liều cần tiêm, các phản ứng có thể xảy ra sau tiêm.

Hướng dẫn cách theo dõi sức khỏe sau tiêm và xử trí các phản ứng sau tiêm.

Giải đáp các thắc mắc của người đi tiêm.

3. Liều lượng và cách tiêm

3.1. Liều lượng: 0,5 ml

3.2. Cách tiêm

Sau khi hoàn thành việc hoàn nguyên vắc xin đông khô với dung môi, vắc xin phải được tiêm dưới da, tốt nhất là ở phần trên cánh tay trong vùng cơ delta. Không tiêm tĩnh mạch, tiêm trong da hay tiêm bắp.

Không được trộn vắc xin trong cùng một ống tiêm với bất kỳ vắc xin hoặc thuốc tiêm nào khác.

Qdenga: Sau khi pha, dung dịch thu được phải trong suốt, không màu đến vàng nhạt và về cơ bản không có các tiểu phân lạ. Loại bỏ vắc xin nếu có tiểu phân và/hoặc nếu vắc xin bị đổi màu. Qdenga® nên được sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên. Độ ổn định về lý hóa trong khi sử dụng đã được chứng minh trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng (lên đến 32,5°C) kể từ thời điểm hoàn nguyên lọ vắc xin. Sau khoảng thời gian này, vắc xin phải được loại bỏ ⁽¹⁴⁾.

Lưu ý: Theo thông tin sản phẩm, vắc xin Qdenga cần được để ở nhiệt độ phòng, giữ yên trong 15 phút trước khi hoàn nguyên. Không khuyến cáo dùng các cách thay thế trong trường hợp này (như ủ ấm, dùng tay xoa vào lọ vắc xin...) vì chưa có bằng chứng liên quan đến mức độ ổn định lý hóa của vắc xin có thể bị ảnh hưởng hay không. Do vậy, khuyến cáo tuân thủ hướng dẫn của nhà sản xuất, lọ vắc xin cần giữ yên trong 15 phút ở nhiệt độ phòng trước khi hoàn nguyên mà không sử dụng các biện pháp thay thế nào khác. Khi tiêm vắc xin, không lắc lọ vắc xin để tránh tạo bọt ⁽¹⁴⁾.

4. Theo dõi sau tiêm chủng

4.1. Tại điểm tiêm chủng

Hướng dẫn người được tiêm chủng đến khu vực ngồi chờ sau tiêm để được theo dõi sức khỏe sau tiêm 30 phút để theo dõi phản ứng tức thì, đặc biệt là phản vệ hoặc sốc phản vệ. Cần theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, đặc biệt lưu ý người tiêm có bệnh lý nền (tăng huyết áp, đái tháo đường...). Nếu phát hiện các biểu hiện bất thường, nôn trớ, thở nhanh hay ngắt quãng, thở khô khè, da mẩn đỏ,... cần thông báo ngay cho nhân viên y tế gần nhất. Xử trí các mức độ phản vệ theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế về việc hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.

Trong thời gian ngồi chờ 30 phút, cán bộ y tế nên hướng dẫn người được tiêm hoặc người chăm sóc cách theo dõi, chăm sóc khi về nhà.

4.2. Theo dõi tại nhà

Hướng dẫn người được tiêm hoặc người chăm sóc theo dõi sức khỏe tại nhà ít nhất 24 giờ và cách xử trí các phản ứng sau tiêm kèm số điện thoại liên hệ tư vấn khi cần.

Khuyến cáo người được tiêm đến ngay cơ sở y tế nếu có các dấu hiệu bất thường nghiêm trọng xảy ra như:

- Các triệu chứng ở da và niêm mạc như: Mề đay, ngứa hoặc đỏ bừng toàn thân; sưng môi, mặt, họng hoặc mắt/mi (có thể có cảm giác tê môi, lưỡi)...
- Các triệu chứng về hô hấp như: Khàn giọng, cảm giác khó chịu nghẹn họng, khó thở, thở nhanh, kiểu thở bất thường (thở rên), thở khô khè, thở rít, rút lõm lồng ngực...
- Các triệu chứng về đường tiêu hóa như: Nôn tất cả mọi thứ (nhiều lần), nôn ói hoặc tiêu chảy kèm dấu mất nước/ra máu/thay đổi tính chất phân (màu đỏ, đen và trắng xám), đau quặn bụng dữ dội.

- Các triệu chứng tim mạch như tím tái, da nổi ban, tay chân lạnh ẩm, nhịp tim nhanh/loạn nhịp, đau tức ngực, đánh trống ngực kéo dài...; tăng hoặc hạ huyết áp kèm theo triệu chứng nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt,...
- Thần kinh, ý thức: Kích thích, vật vã, lơ đãng, ngủ li bì (không chịu thức), Hôn mê, bất tỉnh, tiểu không tự chủ, tay chân mềm nhão, co giật...
- Thân nhiệt: Sốt cao $> 39^{\circ}\text{C}$ (khó hạ) có/không kèm theo co giật, hạ thân nhiệt $< 35,5^{\circ}\text{C}$.
- Các biểu hiện bất thường khác hoặc khi phản ứng thông thường kéo dài trên 24 giờ sau tiêm chủng.

4.2.1. Chăm sóc trẻ sau tiêm chủng

Cho trẻ mặc quần áo thoáng mát.

Duy trì chế độ dinh dưỡng hằng ngày, cho trẻ bú mẹ và uống nước nhiều hơn.

Có thể dùng thuốc hạ sốt thông thường (paracetamol) với liều phù hợp cân nặng khi trẻ sốt $> 38,5^{\circ}\text{C}$, quấy khóc. Tuyệt đối không dùng Aspirin và thận trọng với Ibuprofen do nguy cơ gây xuất huyết nếu trẻ đang trong giai đoạn ủ bệnh sốt xuất huyết (trùng hợp) hoặc gây tác dụng phụ nghiêm trọng khác.

Nếu sưng, đỏ tại vết tiêm có thể chườm lạnh để giúp giảm đau và giảm sưng cho trẻ.

Khi bế trẻ tránh chạm vào vết tiêm, không xoa dầu, chườm nóng hay bôi đắp bất cứ thứ gì lên vết tiêm, vì có thể gây nhiễm trùng vết tiêm.

4.2.2. Chăm sóc người lớn sau tiêm chủng

Đối với người có bệnh nền cần tiếp tục dùng các thuốc đang sử dụng theo chỉ định.

Có thể dùng thuốc hạ sốt giảm đau thông thường như paracetamol, nếu sốt $> 38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc đau nhiều.

Chườm mát tại chỗ tiêm nếu sưng đau (tránh xoa dầu, rượu hoặc bôi thuốc không rõ nguồn gốc).

Khuyến khích người tiêm nghỉ ngơi, uống nhiều nước, ăn nhẹ dễ tiêu, tránh hoạt động gắng sức trong 24 đến 48 giờ đầu.

Không uống rượu bia ít nhất 2 ngày sau tiêm vì có thể làm nặng thêm phản ứng phụ.

Đặc biệt lưu ý ở người có bệnh nền, người cao tuổi có thể có biểu hiện không điển hình (ví dụ: Không sốt dù có phản ứng viêm, dễ bị mất nước, mệt nhiều...) cần phối hợp với bác sĩ điều trị để theo dõi sát hơn.

4.3. Tác dụng không mong muốn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng được báo cáo thường xuyên nhất ở các đối tượng từ 4-60 tuổi là đau tại chỗ tiêm (50%), nhức đầu

(35%), đau cơ (31%), ban đỏ tại chỗ tiêm (27%), khó chịu (24%), suy nhược (20%) và sốt (11%). Những phản ứng bất lợi này thường xảy ra trong vòng 2 ngày sau khi tiêm, có mức độ từ nhẹ đến trung bình, trong thời gian ngắn (1-3 ngày) và ít gặp hơn sau lần tiêm TAK-003 thứ hai so với lần tiêm đầu tiên ⁽¹⁴⁾.

4.3.1. Phát ban sau khi tiêm vắc xin

Theo thông tin kê toa của Qdenga, ban đỏ tại chỗ tiêm (27%) (chỉ xuất hiện cục bộ tại vùng tiêm, không phải phản ứng toàn thân), thường xảy ra trong vòng 2 ngày sau khi tiêm, có mức độ từ nhẹ đến trung bình, trong thời gian ngắn (1-3 ngày).

Phát ban toàn thân có thể gặp ở một số trường hợp do hiện tượng vi rút huyết gây nên. Tuy nhiên, mức độ nhẹ hơn rất nhiều so với phát ban thường gặp ở sốt xuất huyết dengue do tip hoang dã. Tuy nhiên, hiện tượng này thường bắt đầu vào tuần thứ hai sau lần tiêm đầu tiên và có thời gian trung bình là 4 ngày. Như vậy, đây cũng hoàn toàn khác với phản ứng cấp tính của phần vệ ⁽¹⁸⁾. Phản ứng phần vệ sau khi tiêm vắc xin sẽ được đánh giá theo hướng dẫn của Bộ Y tế.

4.3.2. Xuất hiện vi rút vắc xin trong máu

Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II (DEN-205) trên 351 người, vi rút trong vắc xin xuất hiện trong máu thoáng qua (hay còn gọi là vi rút huyết) đã được quan sát thấy sau khi tiêm chủng bằng TAK-003 ở 49% người tham gia nghiên cứu chưa từng bị nhiễm sốt xuất huyết trước đó và ở 16% người tham gia nghiên cứu đã từng bị nhiễm sốt xuất huyết trước đó. Sự có mặt vi rút có trong vắc xin trong máu thường bắt đầu vào tuần thứ hai sau lần tiêm đầu tiên và có thời gian trung bình là 4 ngày. Vi rút trong vắc xin có trong máu có liên quan đến các triệu chứng thoáng qua, nhẹ đến trung bình như nhức đầu, đau khớp, đau cơ và phát ban ở một số đối tượng. Sự có mặt của vi rút trong vắc xin trong máu hiếm khi được phát hiện sau liều thứ hai.

Trong một nghiên cứu phase II của TAK-003 có xét nghiệm máu theo dõi đến ngày 30 sau tiêm, không phát hiện xét nghiệm kháng nguyên NS1Ag dương tính ở bất cứ người tham gia nào trong giai đoạn này ^(19,20).

4.3.3. Phân biệt sốt xuất huyết tự nhiên và phản ứng sau tiêm

Trong vòng 4 tuần đầu tiên, các phương pháp chẩn đoán tiêu chuẩn (phát hiện RNA vi rút, phát hiện kháng thể IgM hoặc IgG) không thể phân biệt được phản ứng miễn dịch do vắc xin gây ra hoặc do tình trạng nhiễm vi rút SXHD tự nhiên ⁽²⁰⁾.

Trong nghiên cứu lâm sàng pha II (DEN-205), kháng nguyên NS1 không được phát hiện cho đến 4 tuần sau khi tiêm vắc xin Qdenga. Trong 351 người tiêm vắc xin Qdenga, không có kết quả xét nghiệm dương tính với kháng nguyên NS1 tại bất kỳ thời điểm nào (ngày) 1, 5, 7, 9, 11, 15, 17, 21 và 30 bằng cách sử dụng xét nghiệm ELISA. Tuy nhiên, với dữ liệu hạn chế này, không thể loại trừ hoàn toàn khả năng người nhận vắc xin có thể

có kết quả xét nghiệm dương tính với kháng nguyên NS1⁽²⁰⁾. Xét nghiệm NS1 dương tính chỉ cho biết có sự hiện diện của protein NS1, nhưng không thể phân biệt được nguồn gốc của nó (do vắc xin hay do vi rút hoang dại). Để phân biệt nhiễm tự nhiên và do vắc xin, cần kết hợp thêm các xét nghiệm khác và xem xét tiền sử tiêm phòng của người bệnh cũng như các dấu hiệu lâm sàng.

Như vậy, trong những trường hợp có ghi nhận triệu chứng sốt xuất huyết dengue sau tiêm vắc xin, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và chăm sóc, theo dõi các dấu hiệu cảnh báo của bệnh sốt xuất huyết dengue.

4.3.4. Các phản ứng liên quan đến lo âu

Các phản ứng liên quan đến lo âu, bao gồm phản ứng mạch - thần kinh phế vị (ngất), tăng thông khí hoặc các phản ứng liên quan đến stress có thể xảy ra liên quan đến tiêm chủng như một phản ứng tâm lý đối với kim tiêm. Điều quan trọng là áp dụng các biện pháp phòng ngừa để tránh tổn thương do ngất.

4.3.5. Phản vệ

Trong nghiên cứu lâm sàng của vắc xin TAK-003 có đưa ra các trường hợp ghi nhận SAE bất kỳ ít hơn ở những người dùng TAK-003 so với nhóm giả dược (6% so với 8% ở nhóm giả dược). Bốn trong số 5 trường hợp SAE liên quan đến vắc xin (bao gồm quá mẫn, sốt xuất huyết dengue) xảy ra ở nhóm giả dược. Không có trường hợp tử vong nào được coi là liên quan đến vắc xin. Phân tích phân nhóm cho thấy không có sự khác biệt về tính an toàn theo tình trạng huyết thanh ban đầu hoặc theo giới tính, mặc dù phân tích theo độ tuổi chỉ ra tỉ lệ phản ứng tại chỗ cao hơn ở thanh thiếu niên (46% đối với TAK-003 và 28% đối với giả dược) và người lớn (lần lượt là 56% và 19%) so với trẻ em (lần lượt là 37% và 25%)⁽²¹⁾.

Trong thực tế triển khai, một nghiên cứu mô tả các trường hợp phản vệ sau khi tiêm TAK-003 đã được tiến hành tại Brazil từ ngày 01/03/2023 đến 11/03/2025 cho thấy: Tổng cộng 380.358 liều TAK-003 đã được tiêm và 626 AEFI đã được báo cáo. Trong số này, 85 trường hợp là phản ứng quá mẫn (hypersensitivity) hay phản vệ độ I, với 24 trường hợp (63,1 trường hợp trên một triệu liều) là phản vệ, bao gồm ba trường hợp sốc phản vệ. Trong đó, có 10 trường hợp (41,7%), phản ứng phản vệ xảy ra trong vòng 15 phút sau khi tiêm vắc xin. Không có trường hợp tử vong nào liên quan đến phản vệ được báo cáo⁽²²⁾. Thực tế, đây có thể là số liệu báo cáo ban đầu (tín hiệu an toàn) và sau khi rà soát lại, nhiều ca có thể không phải phản vệ thực sự hoặc do nguyên nhân khác. Và cùng với việc đánh giá lợi ích mang lại do tiêm chủng TAK-003 lớn hơn đáng kể so với rủi ro, chương trình tiêm chủng mở rộng tại Brazil vẫn được duy trì và chú trọng⁽²³⁾.

Từ 16/12/2024, sau khi đánh giá kỹ lưỡng, Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã loại bỏ nguy cơ phản vệ ra khỏi danh sách các mối quan ngại an toàn quan trọng, khẳng định lợi ích của vắc xin vượt trội so với rủi ro⁽²⁴⁾.

Tuy nhiên, cũng như với tất cả các vắc xin dạng tiêm khác, cần phải luôn

có sẵn các phương tiện điều trị và giám sát y khoa thích hợp trong trường hợp có phản ứng phản vệ hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin.

Kết luận

Vắc xin phòng sốt xuất huyết dengue là một công cụ quan trọng trong chiến lược phòng ngừa và kiểm soát sốt xuất huyết dengue, đặc biệt tại những quốc gia có tỉ lệ lưu hành bệnh cao như Việt Nam. Việc tiêm chủng vắc xin này mang lại hiệu quả bảo vệ đáng kể, giúp giảm tỉ lệ mắc bệnh sốt xuất huyết nặng và nhập viện do sốt xuất huyết dengue.

Tuy nhiên, cần lưu ý vắc xin phòng sốt xuất huyết là vắc xin sống, giảm độc lực, do đó, có một số đối tượng chống chỉ định tiêm chủng, bao gồm: người có tiền sử phản vệ với vắc xin hoặc các thành phần của vắc xin, người suy giảm miễn dịch, phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú. Ngoài ra, cần thận trọng khi tiêm chủng cho người có tiền sử dị ứng, bệnh mạn tính, đang mắc bệnh cấp tính hoặc đang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch.

Trước khi tiêm chủng, việc khám sàng lọc kỹ lưỡng là vô cùng quan trọng để xác định các trường hợp chống chỉ định hoặc cần hoãn tiêm chủng, đồng thời tư vấn đầy đủ cho người tiêm về lợi ích và nguy cơ của vắc xin. Sau khi tiêm chủng, người được tiêm cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện và xử trí kịp thời các phản ứng có thể xảy ra.

Mặc dù vắc xin không thể ngăn ngừa hoàn toàn bệnh sốt xuất huyết, nhưng góp phần làm giảm gánh nặng bệnh tật, đặc biệt là ở những vùng có nguy cơ cao. Việc tiêm chủng vắc xin kết hợp với các biện pháp phòng ngừa khác như kiểm soát véc tơ và nâng cao nhận thức cộng đồng sẽ tạo nên một chiến lược toàn diện và hiệu quả trong cuộc chiến chống lại sốt xuất huyết dengue.

Tài liệu tham khảo

1. WHO. WHO position paper on dengue vaccines. Weekly epidemiological record. 2024;18(99):203-24.
2. EMA C. Assessment report: Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated) Takeda. 2022.
3. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):2009-19.
4. SADI, SLAMVI. Documento sobre vacunas para la prevención del Dengue desarrollado en conjunto por SADI y SLAMVI. Sociedad Argentina de Infectología; 2023.
5. Ghezzi B, Valencia C, Dias de Oliveira R, Tsuha D, Lucena Junior W, Di Pasquale A, et al. A Methodological Approach to Measuring the Impact of TAK-003 for the Prevention of Dengue in Dourados, Brazil: Optimizing Strategies for Public Health. Vaccines (Basel). 2025;13(2).
6. NITAG. The STIKO recommends vaccination against dengue with the vaccine Qdenga 2024 [Available from: <https://www.nitag-resource.org/resources/stiko-recommendation-vaccination-against-dengue-qdenga-vaccine>
7. SEIMC. Evaluación de la vacunación frente al dengue en viajeros. 2023.
8. Pharmaceuticals T. Approved in Indonesia for Use Regardless of Prior Dengue Exposure 2022 [Available from: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-in-indonesia-for-use-regardless-of-prior-dengue-exposure/>

9. Dr T, Putri D. Dengue vaccine for foreigners/travelers in Thailand. 2023.
10. Bộ Y tế. Quyết định số 2760/QĐ-BYT “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue”. Việt Nam, 2023.
11. Bộ Y tế Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue. Việt Nam, 2023.
12. Immunize.org. Screening Checklist for Contraindications to Vaccines for Adults. 2023.
13. Treasury H. Contraindications and special considerations. The Greenbook UK: Government of the United Kingdom; 2017.
14. Thông tin kê toa vắc xin Qdenga. 2024.
15. Bộ Y tế. Quyết định số 1575/QĐ-BYT “Hướng dẫn khám sàng lọc trước tiêm chủng đối với trẻ em”. Việt Nam, 2023.
16. Guy B, Ooi EE, Ramos-Castaneda J, Thomas SJ. When Can One Vaccinate with a Live Vaccine after Wild-Type Dengue Infection? *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2).
17. (NCT04313244) Cg. Immunogenicity and Safety of Dengue Tetravalent Vaccine (TDV) and Recombinant 9-valent Human Papillomavirus Vaccine (9vHPV) in Participants Aged ≥9 to <15 Years 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04313244>].
18. NCT02425098 CgI. Safety and Immunogenicity With Two Different Serotype 2 Potencies of Takeda’s Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TDV) in Adults in Singapore 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02425098?term=den-%20205&checkSpell=false&rank=1>].
19. Tricou V, Low JG, Oh HM, Leo Y-S, Kalimuddin S, Wijaya L, et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine*. 2020;38(6):1513-9.
20. Low JG, Oh HM, Leo YS, Kalimuddin S, Wijaya L, Pang J, et al. IgG, IgM, and Nonstructural Protein 1 Response Profiles after Receipt of Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 in a Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2024;111(1):102-6.
21. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1350-e9.
22. Percio J, Kobayashi CD, Silva RMA, Marinho AKBB, Capovilla L, Andrade PHS, et al. Safety signal detected: Anaphylaxis after attenuated dengue vaccine (TAK-003) - Brazil, March 1, 2023 - March 11, 2024. *Vaccine*. 2024;42(26):126407.
23. WHO. Report of the Meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 15-17 May 2024. 2024.
24. Agency EM. Qdenga | European Medicines Agency (EMA) [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>].
25. Tricou V, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Global Health*. 2024

CHƯƠNG 14. GIÁM SÁT SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

TS. BS. Đỗ Thái Hùng, TS. BS. Ngũ Duy Nghĩa

Sự gia tăng cường độ và lan rộng của dịch bệnh SXHD do sự thay đổi và tác động của nhiều yếu tố trong đó các yếu tố như đô thị hóa, gia tăng mật độ dân số, sự di chuyển của con người và biến đổi khí hậu đã góp phần mở rộng phạm vi phân bố của muỗi truyền bệnh, kéo theo sự gia tăng tỉ lệ mắc sốt xuất huyết ⁽¹⁾. Các típ DENV khác nhau lưu hành ở từng khu vực và vào các thời điểm khác nhau. Dữ liệu từ Ấn Độ, châu Mỹ La Tinh và Đông Nam Á cho thấy cả bốn típ huyết thanh nhóm DENV đều có mặt, với sự luân phiên các típ chiếm ưu thế trong từng giai đoạn. Tình trạng đồng lưu hành của nhiều nhóm huyết thanh cũng đã được ghi nhận, thường có một típ chiếm ưu thế ⁽²⁾.

Mối đe dọa toàn cầu ngày càng tăng của các đợt bùng phát SXHD ở cả các khu vực lưu hành và không lưu hành trên thế giới đang đặt ra những yêu cầu và những thách thức không nhỏ cho việc kiểm soát căn bệnh này. Công tác đáp ứng chống dịch SXHD hiện nay là tổng hợp các pháp giải nhằm giảm tỉ lệ tử vong, số ca mắc và các chỉ số côn trùng học ⁽³⁾. Giám sát, phát hiện sớm các đợt bùng phát là điều then chốt để ứng phó kịp thời. Một trong các khuyến nghị quan trọng của WHO đối với các quốc gia đó là đảm bảo tính liên tục của hoạt động giám sát, cảnh báo dịch, xác nhận dịch, thông báo dịch và đáp ứng dịch ⁽⁴⁾.

Chương này cung cấp các thông tin liên quan đến nội dung giám sát SXHD bao gồm các hình thức giám sát: Giám sát thường xuyên; giám sát trọng điểm; giám sát dựa vào sự kiện; giám sát côn trùng, giám sát các yếu tố môi trường, xã hội, giám sát cảnh báo, dự báo dịch. Trong các hình thức giám sát, sẽ đề cập các nội dung liên quan đến giám sát trường hợp bệnh, giám sát tác nhân gây bệnh (vi rút Dengue), giám sát véc tơ và các yếu tố nguy cơ, giám sát tính nhạy cảm của véc tơ với hóa chất và yếu tố môi trường.

1. Nội dung giám sát

Giám sát dịch tễ là quá trình thu thập, ghi nhận, phân tích, diễn giải và phổ biến dữ liệu một cách có hệ thống và liên tục nhằm phản ánh tình trạng sức khỏe của một cộng đồng. Mục tiêu chính của quá trình này là cung cấp thông tin cần thiết để đưa ra các biện pháp phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh kịp thời. Trong hoạt động phòng, chống dịch bệnh SXHD, giám sát đóng vai trò quan trọng, giúp phát hiện sớm các đợt bùng phát dịch để can thiệp kịp thời; đánh giá gánh nặng bệnh tật và cung cấp dữ liệu về tác động xã hội, kinh tế của SXHD đối với cộng đồng; theo dõi xu hướng và sự phân bố của SXHD theo thời gian và địa lý; đánh giá hiệu quả của các chương trình phòng ngừa và kiểm soát; hỗ trợ lập kế hoạch và phân bổ nguồn lực.

Tùy theo mục đích, mục tiêu để lựa chọn và thiết lập các hình thức giám sát phù hợp hoặc kết hợp các hình thức khác nhau. Khi thiết lập hệ thống

giám sát, cần cân nhắc đến việc cân bằng giữa kết quả giám sát và các nguồn lực sẵn có trong vận hành và đáp ứng. Khi thực hiện giám sát cần đảm bảo hoạt động giám sát phải làm cơ sở cho đáp ứng và kiểm soát dịch SXHD.

Hoạt động giám sát có thể thực hiện theo hai phương thức: Thụ động (thu thập dữ liệu từ hệ thống sẵn có) và chủ động hoặc tăng cường (chủ động tìm kiếm thông tin từ các nguồn khác nhau). Để có được bức tranh dịch tễ toàn diện về bệnh và nguy cơ lây truyền bệnh, hoạt động giám sát thường kết hợp nhiều hình thức, nhiều nguồn dữ liệu khác nhau.

2. Giám sát thường xuyên

Giám sát thường xuyên là việc thu thập thường xuyên, liên tục có hệ thống các thông tin cơ bản về bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm dựa vào các cơ sở y tế và được thực hiện trên phạm vi cả nước ⁽⁵⁾. Thực chất đây chính là hệ thống giám sát được thiết lập để thực hiện việc thông tin, báo cáo các bệnh truyền nhiễm thuộc diện phải báo cáo trên quy mô toàn quốc và hoạt động thường xuyên, liên tục mang tính bắt buộc. Thông tin, số liệu về các bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm cụ thể được thu thập theo các chỉ số và biểu mẫu quy định do Sở Y tế được chỉ định trong hệ thống giám sát thực hiện.

Theo Luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm ban hành năm 2007 của Việt Nam, SXHD là bệnh truyền nhiễm nhóm B ⁽⁶⁾ và bắt buộc phải báo cáo trường hợp bệnh trong vòng 24h kể từ khi được chẩn đoán, trên toàn quốc ⁽⁷⁾. Do vậy, bệnh SXHD được giám sát thường xuyên, liên tục tại tất cả các cơ sở y tế và tại cộng đồng trên cả nước, từ cơ sở đến trung ương.

2.1. Địa điểm giám sát

Giám sát thường xuyên SXHD được thực hiện trên toàn quốc, tại tất cả các tỉnh, thành phố trong cả nước từ cơ sở đến trung ương. Các trường hợp bệnh được ghi nhận từ tất cả các cơ sở y tế trên địa bàn các tỉnh, thành phố và cả các trường hợp bệnh ghi nhận được tại cộng đồng.

2.2. Nội dung giám sát

2.2.1. Định nghĩa và phân loại trường hợp bệnh

Các trường hợp bệnh giám sát dựa trên các tiêu chuẩn định nghĩa, phân loại trường hợp bệnh theo hướng dẫn giám sát và phòng chống SXHD của Bộ Y tế. Khi xây dựng và sử dụng định nghĩa trường hợp bệnh, cần đảm bảo tính đơn giản và chuẩn hóa cho toàn hệ thống giám sát.

Định nghĩa trường hợp bệnh SXHD: Trường hợp bệnh SXHD thường bao gồm các thành phần sau: Các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng đặc trưng cho SXHD như sốt cao đột ngột, liên tục, biểu hiện xuất huyết các mức độ, mệt mỏi, đau nhức xương khớp..., xét nghiệm máu tiểu cầu giảm; Các yếu tố dịch tễ liên quan như đi/đến/ở vùng dịch trong 14 ngày trước khi khởi phát; Kết quả xét nghiệm chẩn đoán xác định nhiễm DENV bằng các phương pháp xét nghiệm được công nhận như test nhanh, ELISA, PCR hoặc nuôi cấy vi rút.

Phục vụ mục đích báo cáo trong giám sát và xử lý ổ dịch SXHD, các trường hợp mắc SXHD thường được phân loại thành hai loại sau:

- Trường hợp bệnh nghi ngờ: bao gồm các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng đặc trưng của SXHD.
- Trường hợp bệnh xác định: là trường hợp bệnh nghi ngờ có kết quả xét nghiệm chẩn đoán xác định nhiễm DENV bằng các phương pháp xét nghiệm được công nhận như test nhanh, ELISA, PCR hoặc nuôi cấy vi rút.

Tuỳ theo yêu cầu của hệ thống giám sát, thông thường sẽ yêu cầu báo cáo cả hai loại trường hợp bệnh trên khi thực hiện giám sát.

2.2.2. Thu thập thông tin, số liệu

Thông tin, số liệu của giám sát thường xuyên SXHD thường là những số liệu, thông tin dịch tễ cơ bản (số mắc, tử vong) và/hoặc các thông tin chi tiết về ca bệnh, được thu thập theo biểu mẫu chuẩn được thiết kế sẵn, nhằm theo dõi sự phân bố bệnh SXHD theo không gian và thời gian, xác định các khu vực nguy cơ, ưu tiên can thiệp, và kích hoạt cảnh báo bùng phát dịch. Do vậy, các thông tin, báo cáo về trường hợp bệnh SXHD được thu thập thường bao gồm: thông tin nhân khẩu học; địa điểm sinh sống, khởi phát; thời gian khởi phát, nhập viện, lấy mẫu bệnh phẩm, xét nghiệm; các triệu chứng lâm sàng đặc trưng; phân độ lâm sàng, kết quả điều trị, tử vong; các yếu tố dịch tễ liên quan ⁽⁸⁾.

Các trường hợp SXHD được báo cáo từ hệ thống giám sát thường xuyên được tổng hợp, phân tích số lượng trường hợp bệnh hoặc tỉ lệ mắc bệnh. Đối với những hệ thống giám sát thường xuyên yêu cầu báo cáo thông tin chi tiết ca bệnh (qua mẫu phiếu báo cáo) thường có thông tin bổ sung về độ tuổi, tình trạng bệnh (mức độ nghiêm trọng của bệnh bao gồm cả tử vong) và vị trí địa lý và các thông tin dịch tễ khác của các trường hợp bệnh. Những dữ liệu này có thể cung cấp thông tin hữu ích về sự thay đổi trong phân bố nhóm tuổi hoặc số lượng bệnh nhân nhập viện tăng lên, có thể liên quan đến một típ huyết thanh mới hoặc các khu vực lây truyền cao. Chúng cũng có thể được sử dụng để theo dõi sự phân bố không gian - thời gian của bệnh.

2.2.3. Thông tin, báo cáo

Yêu cầu báo cáo thông tin trường hợp bệnh theo phiếu điều tra tất cả các trường hợp bệnh ghi nhận được tại cộng đồng và các cơ sở điều trị từ tuyến cơ sở đến trung ương trong vòng 24 giờ kể từ khi phát hiện (có chẩn đoán). Có thể báo cáo bằng các hình thức sau ⁽⁷⁾:

- Báo cáo trực tuyến: Báo cáo trực tiếp vào hệ thống báo cáo thông qua đường truyền internet, đồng thời lưu hồ sơ bệnh án đối với báo cáo trường hợp bệnh hoặc báo cáo bằng văn bản đối với các loại báo cáo khác tại đơn vị báo cáo.
- Báo cáo bằng văn bản: Trường hợp không thực hiện được báo cáo trực tuyến, các đơn vị thực hiện báo cáo bằng văn bản gửi theo đường công văn, fax, thư điện tử.

- Hình thức khác: Trong trường hợp khẩn cấp có thể gọi điện thoại hoặc báo cáo trực tiếp và trong thời hạn 24 giờ phải thực hiện báo cáo trực tuyến hoặc báo cáo bằng văn bản.

2.3. Ưu điểm và hạn chế

2.3.1. Ưu điểm

- Liên tục và bền vững: Giám sát được thực hiện liên tục theo thời gian. Số liệu, dữ liệu được thu thập định kỳ hằng ngày, hằng tuần, hằng tháng từ tất cả các cơ sở y tế giúp theo dõi xu hướng lâu dài của bệnh SXHD. Giám sát thường xuyên thường được tích hợp vào hệ thống y tế thường qui nên không đòi hỏi quá nhiều nguồn lực bổ sung, có thể hoạt động trong thời gian dài trong cả tình huống có dịch hoặc không có dịch. Các qui trình, công cụ báo cáo, biểu mẫu đã được chuẩn hóa thuận lợi cho công tác đào tạo, tập huấn, duy trì và mở rộng hoạt động.
- Qui mô giám sát lớn, thường là toàn thể địa bàn, từ tuyến cơ sở đến trung ương. Số liệu phản ánh được gánh nặng, xu hướng của bệnh SXHD theo không gian và thời gian. Cung cấp số liệu cho cảnh báo, dự báo dịch.
- Phát hiện sớm bất thường về dịch, bùng phát ca bệnh: Khi đã có dữ liệu nền ổn định, có thể dễ dàng phát hiện các bất thường, cảnh báo sớm về khả năng bùng phát dịch thông qua tỉ lệ mắc bệnh nền, ngưỡng cảnh báo, phân bố bệnh theo các đặc điểm dịch tễ học. Hệ thống giám sát thường xuyên, thụ động có thể cảnh báo kích hoạt các đáp ứng với dịch bệnh, hệ thống giám sát cần phải nhạy trong việc dự báo hoặc phát hiện kịp thời một đợt bùng phát; và tránh các cảnh báo sai không cần thiết (Khi độ nhạy của dấu hiệu báo động tăng lên, độ đặc hiệu giảm xuống và ngược lại) ⁽⁹⁾.
- Chi phí vận hành thấp: Vì dựa vào hệ thống y tế sẵn có và các quy trình chuẩn hóa, nên chi phí duy trì thường thấp hơn so với các hình thức giám sát khác.
- Dễ tích hợp vào hệ thống y tế hiện có: Dữ liệu thường xuyên được thu thập qua cơ sở khám chữa bệnh, phòng xét nghiệm, tạo thuận lợi trong việc tích hợp với hệ thống hoặc phần mềm báo cáo sẵn có.
- Hỗ trợ ra quyết định chính sách: Giúp các nhà quản lý y tế đưa ra các chiến lược phòng chống dịch phù hợp theo thời gian thực.

2.3.2. Hạn chế

- Dễ bỏ sót các trường hợp không đến cơ sở y tế: Chỉ thu thập được dữ liệu từ các bệnh nhân đến khám, nên có thể bỏ sót các ca nhẹ, không triệu chứng hoặc không khai báo.
- Chất lượng dữ liệu không đồng đều: Phụ thuộc vào năng lực và sự tuân thủ của nhân viên y tế trong việc ghi nhận, báo cáo - có thể dẫn đến sai sót hoặc thiếu dữ liệu. Giám sát thường xuyên thường là hình thức giám sát thụ động. Do vậy, tình trạng báo cáo không đầy đủ, thiếu chính xác

có thể xảy ra, đặc biệt là các trường hợp SXHD không nhập viện (ngoài các ca không được báo cáo do bệnh không có triệu chứng hoặc bệnh nhẹ không đến các cơ sở y tế và/hoặc những người không sử dụng dịch vụ y tế công), hoặc là tình trạng các cơ sở y tế thực hiện báo cáo không đầy đủ. Cần quan tâm việc tăng cường trách nhiệm và chất lượng báo cáo của các cơ sở y tế và đảm bảo chất lượng số liệu đáp ứng được mục tiêu đặt ra ⁽¹⁰⁾.

- Chậm phát hiện các bệnh mới nổi hoặc bất thường: Vì quy trình thường tập trung vào các bệnh đã biết, nên có thể không kịp thời phát hiện các tình huống dịch bệnh mới hoặc bất thường.
- Dễ bị ảnh hưởng bởi thay đổi hệ thống: Thay đổi trong chính sách báo cáo, hệ thống phần mềm, hoặc cơ cấu tổ chức có thể làm gián đoạn hoặc ảnh hưởng chất lượng dữ liệu.
- Khi thực hiện giám sát thường xuyên, công tác xét nghiệm chẩn đoán tác nhân có thể sẽ không được thực hiện cho toàn bộ trường hợp bệnh. Cần tăng cường năng lực chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm càng nhiều càng tốt các trường hợp nghi ngờ sốt xuất huyết, chủ yếu bằng xét nghiệm miễn dịch phát hiện kháng thể immunoglobulin M (IgM) và immunoglobulin G (IgG) và protein phi cấu trúc (NS-1).
- Cần đánh giá định kỳ đối với hệ thống giám sát thường xuyên đảm bảo đạt được các mục tiêu của hệ thống. Các đánh giá này bao gồm thông tin về mục đích, quy trình, các thuộc tính chất lượng số liệu, phân tích và sử dụng số liệu thu thập được cũng như đánh giá tác động đến sức khỏe cộng đồng. Cần xác định các yếu tố, nguyên nhân ảnh hưởng và có các hành động để cải thiện hệ thống giám sát.

3. Giám sát trọng điểm

Giám sát trọng điểm là việc thu thập thường xuyên, liên tục có hệ thống các thông tin chuyên sâu về một số bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm và một số vấn đề về y tế ưu tiên tại một số điểm giám sát được lựa chọn trong một khoảng thời gian nhất định ⁽⁵⁾. Thực chất, phương pháp này được thực hiện nhằm trả lời những câu hỏi cụ thể hơn mà hệ thống giám sát thường xuyên có thể không đáp ứng được.

Giám sát trọng điểm SXHD là hình thức thu thập thông tin bệnh SXHD từ một số địa điểm được chọn lọc lựa chọn - gọi là “điểm trọng điểm” (sentinel sites). Các điểm này được lựa chọn sao cho đại diện về mặt địa lý, dân số, mô hình bệnh tật hoặc năng lực y tế, nhằm giám sát SXHD với độ chi tiết và chính xác cao hơn giám sát thường xuyên. Giám sát trọng điểm có hệ thống báo cáo riêng, thông thường sẽ thu thập và phân tích các dữ liệu liên quan đến bệnh SXHD gồm thông tin trường hợp bệnh, các chỉ số liên quan đến giám sát véc tơ, các yếu tố nguy cơ của bệnh và thông tin xét nghiệm phát hiện vi rút Dengue. Hệ thống giám sát trọng điểm SXHD thường cần sự đầu tư nguồn lực để thiết lập và vận hành tại một số điểm được lựa chọn kỹ càng dựa trên tính đại diện cho phân bố, gánh nặng của bệnh, khu vực sinh thái, có đủ năng lực thực hiện và phù hợp với nguồn lực hiện có. Nhân

lực tham gia thực hiện cần được đào tạo, huấn luyện kỹ càng, các qui trình thực hiện được xây dựng và cần tuân thủ chặt chẽ và nghiêm túc.

3.1. Địa điểm giám sát

Giám sát trọng điểm SXHD là hình thức giám sát chuyên sâu, đảm bảo chất lượng thông tin, số liệu, mẫu bệnh phẩm, cần đầu tư cả về kinh phí lẫn nhân lực được tập huấn thực hiện. Do vậy không thể triển khai toàn thể trên qui mô rộng. Số điểm giám sát được lựa chọn dựa vào tính đại diện cho phân bố, gánh nặng của bệnh, khu vực địa lý, sinh thái, có đủ năng lực thực hiện và phù hợp với nguồn lực hiện có. Thông thường mỗi khu vực của một quốc gia sẽ chọn một số tỉnh, trong đó điểm giám sát là các bệnh viện và giám sát cộng đồng tại các khu vực dân cư đại diện trên địa bàn.

3.2. Nội dung giám sát

3.2.1. Giám sát bệnh nhân

Phát hiện, điều tra, lấy mẫu bệnh phẩm và xét nghiệm tác nhân tất cả hoặc một số (tùy vào nguồn lực) trường hợp nghi ngờ đến khám hoặc nhập viện tại cơ sở y tế (bệnh viện, trạm y tế), được lựa chọn, theo định nghĩa ca bệnh giám sát. Báo cáo theo mẫu phiếu điều tra bệnh nhân được thiết kế sẵn với các thông tin cụ thể theo mục tiêu giám sát.

3.2.2. Giám sát véc tơ truyền bệnh

Giám sát véc tơ nhằm xác định loài véc tơ chính truyền bệnh SXHD trên địa bàn và các dụng cụ chứa nước chính là nơi sinh sản chủ yếu của muỗi truyền bệnh, sự biến động của véc tơ, tính nhạy cảm của véc tơ với các hóa chất diệt côn trùng và đánh giá hoạt động phòng, chống véc tơ tại cộng đồng.

3.2.3. Giám sát huyết thanh và vi rút Dengue

Thu thập bệnh phẩm của bệnh nhân thuộc đối tượng giám sát trọng điểm để xét nghiệm huyết thanh và vi rút học. Những mẫu máu trong vòng 5 ngày kể từ ngày khởi phát dùng để chẩn đoán xác định và định típ vi rút Dengue bằng phân lập vi rút và xác định vật liệu di truyền hoặc kháng nguyên. Những mẫu máu sau 5 ngày kể từ ngày khởi phát dùng để chẩn đoán xác định nhiễm vi rút Dengue bằng phát hiện kháng thể IgM. Có thể sử dụng test nhanh để chẩn đoán và giám sát vi rút.

Số lượng mẫu bệnh phẩm và cách chọn mẫu tùy thuộc nguồn lực và chỉ tiêu cụ thể. Tuy nhiên cần đảm bảo phân bố về mặt thời gian trong năm và phân bố về địa bàn giám sát

3.2.4. Thông tin, báo cáo

Yêu cầu báo cáo hàng ngày hoặc hàng tháng kết quả giám sát trọng điểm về kết quả giám sát bệnh nhân, giám sát véc tơ truyền bệnh, giám sát huyết thanh và vi rút theo các biểu mẫu được thiết kế sẵn.

3.3. Ưu điểm và hạn chế

3.3.1. Ưu điểm

- Dữ liệu chất lượng cao: Do các điểm giám sát được chọn kỹ, nhân viên được đào tạo bài bản, nên dữ liệu thu được thường chính xác, đầy đủ và có chất lượng tốt hơn giám sát thường xuyên.
- Theo dõi xu hướng bệnh chính xác: Giúp phát hiện xu hướng bệnh theo thời gian, hỗ trợ ước lượng gánh nặng bệnh tật, độ nặng bệnh, phân bố ca bệnh theo nhóm tuổi, giới, địa lý, v.v.
- Tiết kiệm nguồn lực: Không cần thu thập dữ liệu toàn quốc mà chỉ cần một mẫu đại diện, do đó giảm chi phí và nhân lực nhưng vẫn thu được thông tin có giá trị.
- Có thể thu thập dữ liệu sâu hơn: Bao gồm cả dữ liệu lâm sàng chi tiết, xét nghiệm khẳng định, yếu tố nguy cơ,... điều khó thực hiện trên quy mô toàn quốc.
- Linh hoạt theo mục tiêu: Có thể thiết kế riêng điều chỉnh theo mục tiêu giám sát từng giai đoạn.

3.3.2. Hạn chế

- Không đại diện cho toàn dân số: Dữ liệu chỉ phản ánh tình hình tại các điểm giám sát được chọn, không thể suy rộng ngay cho toàn bộ quốc gia hoặc khu vực.
- Phụ thuộc vào tính liên tục của điểm giám sát: Nếu một điểm dừng hoạt động, thay đổi nhân sự hoặc thiếu hợp tác, dữ liệu có thể bị gián đoạn hoặc mất tính nhất quán.
- Chi phí cao cho từng điểm: Dù ít điểm hơn so với giám sát thường xuyên, nhưng mỗi điểm thường đòi hỏi đầu tư nhiều về đào tạo, trang thiết bị và giám sát chất lượng.
- Khó thiết lập ban đầu: Việc lựa chọn điểm giám sát sao cho đại diện và có năng lực phù hợp đòi hỏi phân tích kỹ lưỡng và mất thời gian.
- Không phát hiện được ca bệnh ngoài hệ thống trọng điểm: Vì chỉ giám sát tại các điểm cố định, nên các ổ dịch xảy ra ngoài hệ thống có thể không được phát hiện kịp thời.

4. Giám sát dựa vào sự kiện (EBS)

EBS là việc phát hiện, ghi nhận, sàng lọc, xác minh các dấu hiệu cảnh báo, đánh giá và đề xuất đáp ứng với các sự kiện có nguy cơ gây bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm hoặc ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng⁽¹¹⁾. EBS được thiết kế để phát hiện nhanh chóng các sự kiện (dấu hiệu) bệnh dịch bất thường hoặc không mong muốn như các chùm ca bệnh. Giám sát dựa vào sự kiện sử dụng các thông tin từ phương tiện truyền thông và các nguồn thông tin mở khác tạo ra, hoặc thông qua những người cung cấp thông tin trong cộng đồng, cũng như từ các báo cáo được cung cấp thông qua các hệ thống giám sát đã thiết lập, cơ sở khám chữa bệnh, cơ sở xét nghiệm, cơ sở tiêm chủng. Không giống như các hệ thống giám sát khác, giám sát dựa trên sự kiện sử dụng báo cáo sự kiện không có cấu trúc và tùy ý thay vì thu thập dữ liệu thường xuyên và ngưỡng hành động tự động⁽¹¹⁾.

Giám sát dựa vào sự kiện SXHD có mục tiêu là phát hiện sớm các dấu hiệu cảnh báo, sự kiện có nguy cơ gây dịch SXHD. Nội dung hoạt động của EBS SXHD là tổ chức thu thập, theo dõi, đánh giá, phân tích thông tin về sự kiện, đề xuất giải pháp đáp ứng kịp thời, phù hợp với tình hình dịch bệnh SXHD.

4.1. Địa điểm giám sát EBS

Giám sát EBS SXHD cũng như giám sát thường xuyên, được thực hiện trên toàn quốc, tại tất cả các tỉnh, thành phố trong cả nước từ cơ sở đến trung ương. Mục đích của EBS SXHD là phát hiện sớm dấu hiệu cảnh báo dịch bệnh để có thể đáp ứng kịp thời hạn chế sự lây lan.

4.2. Nội dung giám sát EBS

4.2.1. Các dấu hiệu cảnh báo

Dấu hiệu cảnh báo từ cộng đồng:

- Hai trường hợp nghi SXHD nhập viện hoặc tử vong trở lên trong cùng một khu dân cư, trường học, nơi làm việc, trong vòng 07 ngày với các triệu chứng tương tự.
- Có số lượng tăng bất thường của một trong những dấu hiệu dưới đây:
 - + Học sinh nghỉ học do nghi SXHD trong vòng 7 ngày trong cùng một trường học.
 - + Người đến mua thuốc hạ sốt trong vòng 1 tuần từ các hiệu thuốc trong cùng một khu dân cư.
 - + Người ốm (bệnh) cùng trong một khoảng thời gian với những triệu chứng nghi SXHD trong cùng một khu dân cư.

Dấu hiệu cảnh báo từ cơ sở khám, chữa bệnh, cơ sở tiêm chủng:

- Có từ hai trường hợp trở lên nghi SXHD trong vòng 7 ngày ở cùng một khu vực dân cư, hộ gia đình, trường học hoặc cùng nơi làm việc.
- Tăng nhanh bất thường số trường hợp bệnh có cùng triệu chứng nghi SXHD, dựa trên nhận định chuyên môn của thầy thuốc.
- Có hai hoặc nhiều trường hợp nghi SXHD, đến từ một địa điểm (hộ gia đình, nhóm dân cư, trường học, cơ quan, đơn vị...).
- Xuất hiện các biểu hiện lâm sàng hoặc đáp ứng điều trị bất thường hoặc không giải thích được của SXHD dựa trên nhận định chuyên môn của bác sỹ.

Dấu hiệu cảnh báo từ phòng xét nghiệm:

- Tác nhân gây bệnh (DENV) đã không phát hiện thấy trong một thời gian dài tại địa phương (dựa trên nhận định của nhân viên phòng xét nghiệm).
- Tăng nhanh bất thường số bệnh phẩm có cùng yêu cầu xét nghiệm SXHD hoặc dương tính với DENV trong vòng 07 ngày.
- Phát hiện tip DENV tiên phát hoặc lâu không ghi nhận tại địa phương.

4.2.2. Nguồn cung cấp thông tin về các dấu hiệu cảnh báo

Các dấu hiệu cảnh báo SXHD có thể được phát hiện hoặc ghi nhận từ nhiều nguồn thông tin khác nhau, có thể từ trong hoặc ngoài ngành y tế, liên quan đến con người hoặc không, chính thức hoặc không chính thức.

Từ cộng đồng:

- Người dân, thành viên các tổ chức xã hội tại cộng đồng (hội phụ nữ, hội nông dân, hội cựu chiến binh, đoàn thanh niên...)
- Lãnh đạo địa phương (chính quyền, tổ dân phố)
- Thầy lang
- Nhân viên y tế thôn, bản
- Cộng tác viên y tế, cộng tác viên xã hội
- Phòng khám tư nhân
- Hiệu thuốc
- Cơ sở giáo dục, đào tạo
- Các cơ quan, đơn vị trong ngành thú y
- Công ty, nhà máy, cơ sở sản xuất kinh doanh, khu công nghiệp
- Cơ quan an toàn thực phẩm.

Từ các cơ sở y tế:

- Các cơ sở y tế (bao gồm cả các đơn vị y tế tư nhân và đơn vị y tế ngành)
- Phòng xét nghiệm (của các cơ sở y tế và hệ thống y tế công cộng)
- Đơn vị kiểm dịch y tế quốc tế
- Từ mạng lưới thông tin truyền thông
- Thông tin truyền thanh, truyền hình
- Báo chí địa phương, quốc gia, quốc tế
- Internet, mạng xã hội.

4.2.3. Quy trình thực hiện EBS SXHD

Bước 1 - Phát hiện, ghi nhận dấu hiệu cảnh báo

Tất cả các đơn vị y tế tại các tuyến có trách nhiệm phát hiện, ghi nhận và thông báo thông tin theo biểu mẫu về các dấu hiệu cảnh báo từ cộng đồng, cơ sở khám, chữa bệnh, cơ sở tiêm chủng phòng xét nghiệm và từ mạng lưới thông tin truyền thông, internet, mạng xã hội.

Bước 2 - Sàng lọc dấu hiệu cảnh báo

Sàng lọc dấu hiệu cảnh báo nhằm mục đích xác định các thông tin phù hợp để giảm thiểu việc xác minh và điều tra không cần thiết. Sàng lọc dấu hiệu cảnh báo thực hiện bằng cách trả lời các câu hỏi sau:

Dấu hiệu cảnh báo có phải dấu hiệu cảnh báo SXHD theo hướng dẫn không? Dấu hiệu cảnh báo có thực sự xảy ra không? Dấu hiệu cảnh báo có bị trùng lặp không?

Bước 3 - Xác minh dấu hiệu cảnh báo

Xác minh dấu hiệu cảnh báo nhằm mục đích xác định dấu hiệu cảnh báo có nguy cơ gây ra dịch bệnh SXHD hay không. Sau khi được xác minh, các dấu hiệu cảnh báo có nguy cơ gây bệnh, dịch bệnh SXHD được coi là sự kiện.

Bước 4 - Đánh giá sự kiện

Đánh giá sự kiện là quá trình tổng hợp và phân tích được thực hiện liên tục nhằm xác định nguy cơ, mức độ ảnh hưởng của một sự kiện SXHD. Kết quả đánh giá sự kiện SXHD là cơ sở để đưa ra các cảnh báo nguy cơ và đề xuất các hoạt động đáp ứng phù hợp. Tùy theo mức độ ảnh hưởng của sự kiện SXHD, việc đánh giá có thể được phối hợp thực hiện tại các tuyến và các đơn vị liên quan.

Bước 5 - Đề xuất đáp ứng sự kiện

Đề xuất đáp ứng sự kiện SHXD cần được đưa ra ngay sau khi đánh giá sự kiện là có nguy cơ gây ra các bệnh, dịch bệnh SXHD. Hoạt động đáp ứng sẽ được thực hiện theo các quy định hiện hành.

4.3. Ưu điểm và hạn chế:

4.3.1. Ưu điểm

- Phát hiện sớm bất thường/dịch bệnh SXHD: EBS có khả năng phát hiện nhanh các tín hiệu bất thường về nguy cơ xảy ra dịch bệnh SXHD, thường sớm hơn hệ thống giám sát thường xuyên.
- Nhanh chóng và linh hoạt: Cho phép thu nhận thông tin từ nhiều nguồn không chính thức như người dân, truyền thông, mạng xã hội, hotline y tế... giúp phản ứng nhanh với tình huống khẩn cấp.
- Bổ sung cho các hình thức giám sát khác: Giúp khắc phục nhược điểm của giám sát thường xuyên và trọng điểm - vốn có thể chậm hoặc bỏ sót những sự kiện SXHD không điển hình.
- Tăng cường sự tham gia của cộng đồng: Huy động sự tham gia của cộng đồng, báo chí, nhân viên y tế tuyến đầu - tăng cường nhận thức và cảnh giác với dịch bệnh SXHD.

4.3.2. Hạn chế

- Dễ bị nhiễu thông tin: Do sử dụng cả nguồn không chính thức, thông tin có thể chưa được xác minh, dẫn đến báo động giả hoặc gây hoang mang không cần thiết.
- Phụ thuộc vào năng lực phân tích và xác minh: Cần có đội ngũ đủ năng lực để xử lý, xác minh và điều tra nhanh chóng các tín hiệu thu được - nếu không sẽ mất hiệu quả.

- Không cung cấp dữ liệu định lượng ổn định: EBS không cho phép theo dõi xu hướng, tỉ lệ mắc hoặc gánh nặng bệnh - nên không thay thế được các hệ thống giám sát thường xuyên hoặc trọng điểm.
- Yêu cầu hệ thống cảnh báo - phản hồi nhanh (EWAR): EBS chỉ hiệu quả khi đi kèm hệ thống phản ứng nhanh. Nếu thiếu nguồn lực ứng phó, thông tin thu thập sẽ không được sử dụng hiệu quả.
- Khó chuẩn hóa và so sánh giữa các vùng/kỳ: Vì phụ thuộc vào mạng lưới và mức độ hoạt động của cộng đồng, báo chí, hoặc nhân viên y tế - nên tính đồng nhất dữ liệu thấp.

5. Giám sát véc tơ

Giám sát véc tơ truyền bệnh là một thành phần thiết yếu trong hệ thống giám sát tổng thể bệnh SXHD. Với đặc điểm lây truyền qua muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*, việc theo dõi chặt chẽ quần thể và mật độ véc tơ trong cộng đồng mang ý nghĩa chiến lược đối với việc phát hiện sớm nguy cơ bùng phát dịch và định hướng can thiệp phòng chống hiệu quả.

6. Giám sát yếu tố môi trường và yếu tố xã hội

Ngoài việc đánh giá các khía cạnh liên quan trực tiếp đến mật độ và sự phân bố của véc tơ, các chiến lược quản lý véc tơ tích hợp theo định hướng cộng đồng đòi hỏi phải đo lường hoặc giám sát định kỳ các thông số liên quan khác ⁽¹²⁾. Nhiều yếu tố khác nhau đã được xác định là ảnh hưởng đến mức độ dễ bị tổn thương của cộng đồng trước các đợt dịch sốt xuất huyết. Sự phân bố và mật độ dân số, đặc điểm định cư, điều kiện sở hữu đất đai, kiểu nhà ở, trình độ học vấn, đô thị hóa và tình trạng kinh tế - xã hội đều có mối quan hệ mật thiết với nhau và có tầm quan trọng cơ bản đối với việc lập kế hoạch và đánh giá nguy cơ về sốt xuất huyết. Kiến thức về những thay đổi trong việc phân phối các dịch vụ cung cấp nước và chất lượng cũng như độ tin cậy của chúng theo thời gian, cũng như kiến thức về các hoạt động lưu trữ nước sinh hoạt và dịch vụ xử lý chất thải rắn, có liên quan đặc biệt. Loại thông tin này giúp thiết lập các hồ sơ sinh thái có giá trị để lập kế hoạch cho các hoạt động giảm thiểu hoặc quản lý nguồn truyền nhiễm có mục tiêu và để tổ chức các biện pháp can thiệp vào dịch bệnh.

Những dữ liệu này từ các nguồn bên ngoài ngành y tế. Trong hầu hết các trường hợp, các bản cập nhật hằng năm hoặc thậm chí ít thường xuyên hơn sẽ đủ cho sử dụng. Tuy nhiên, dữ liệu khí tượng, đặc biệt là lượng mưa, cần phải phân tích thường xuyên hơn (như hằng tuần hoặc hằng tháng) vì dữ liệu này có giá trị dự đoán trong việc xác định xu hướng theo mùa và biến động ngắn hạn của quần thể véc tơ.

7. Giám sát cảnh báo dịch bệnh SXHD

7.1. Giám sát cảnh báo dịch bệnh sốt xuất huyết dengue

Phát hiện sớm các dấu hiệu bất thường: Hệ thống giám sát giúp theo dõi chặt chẽ các chỉ số dịch tễ học, như số ca mắc mới, số ca nhập viện, số ca nặng, và sự phân bố địa lý của bệnh. Bất kỳ sự gia tăng đột biến hoặc thay đổi bất thường nào đều được phát hiện kịp thời.

Dự báo nguy cơ bùng phát dịch: Bằng cách phân tích các dữ liệu lịch sử, yếu tố môi trường (như lượng mưa, nhiệt độ, độ ẩm), mật độ véc tơ truyền bệnh, và các yếu tố xã hội (như di biến dân cư), hệ thống giám sát có thể đưa ra các dự báo về nguy cơ bùng phát dịch trong tương lai gần.

Cung cấp thông tin kịp thời cho các biện pháp can thiệp: Khi có cảnh báo về nguy cơ dịch bệnh, các cơ quan y tế và chính quyền có thể triển khai sớm các biện pháp phòng chống dịch một cách chủ động và hiệu quả, như tăng cường truyền thông giáo dục sức khỏe, tổ chức các chiến dịch diệt muỗi và lăng quăng, chuẩn bị sẵn sàng cơ sở vật chất và nhân lực y tế.

7.2. Nội dung giám sát cảnh báo SXHD

7.2.1. Dấu hiệu cảnh báo dịch bệnh SXHD

Dấu hiệu cảnh báo SXHD là khi số ca bệnh hằng tuần vào “vùng báo động”. Thông thường vùng báo động được xác định dựa trên số liệu giám sát ca bệnh nhiều năm tại địa phương. Ngoài các dấu hiệu cảnh báo dựa trên báo cáo số lượng ca bệnh, còn có nhiều dấu hiệu báo động tiềm ẩn khác. Các dấu hiệu đó có thể là vượt ngưỡng dựa trên hệ thống giám sát hội chứng hoặc các chỉ số khác liên quan đến tình trạng lây truyền SXHD cao như các chỉ số về thời tiết. Các dấu hiệu báo động trong mùa lây truyền thấp “mùa khô” cũng có thể kích hoạt đáp ứng sớm. Các dấu hiệu báo động như vậy được coi là quan trọng để kích hoạt đáp ứng sớm nhưng chúng phải được xác nhận trước khi sử dụng trong một chương trình quốc gia. Ngoài ra, tính khả thi của việc áp dụng các dấu hiệu như vậy khác nhau tùy theo từng quốc gia. Mỗi quốc gia phải lựa chọn bộ dấu hiệu hữu ích nhất cho mình. Một số dấu hiệu cảnh báo dịch SXHD (WHO/TDR expert meeting recommendation) có thể kích hoạt đáp ứng: xuất hiện mới tip huyết thanh nổi trội; thay đổi phân bố nhóm tuổi ca bệnh; gia tăng số nhập viện/ca nghi ngờ; gia tăng chỉ số véc tơ; tăng tin tức liên quan đến dịch bệnh SXH; thay đổi khí hậu: lượng mưa, nhiệt độ, độ ẩm; tăng tỉ lệ huyết thanh dương tính; gia tăng sự biến động dân cư; phát hiện các chùm ca bệnh qua GPS; bùng phát SXH ở khu vực lân cận. Giám sát hội chứng có thể đóng góp các dấu hiệu cảnh báo quan trọng cho các đợt bùng phát SXHD sớm. Những dấu hiệu này bao gồm: mức độ học sinh nghỉ học; gia tăng tìm kiếm vấn đề sức khỏe trên Internet; tỉ lệ âm tính với sốt rét ở bệnh nhân sốt; và cảnh báo sốt hoặc định nghĩa lâm sàng của hội chứng.

7.2.2. Giám sát cảnh báo SXHD bao gồm nhiều hoạt động khác nhau, được thực hiện một cách hệ thống và liên tục:

7.2.2.1. Thu thập dữ liệu

- Giám sát ca bệnh: Thu thập thông tin về các trường hợp nghi ngờ và xác định mắc SXHD, bao gồm các yếu tố dịch tễ học (tuổi, giới, địa chỉ, tiền sử đi lại), các triệu chứng lâm sàng, kết quả xét nghiệm, tình trạng nhập viện và điều trị.
- Giám sát véc tơ truyền bệnh: Theo dõi mật độ muỗi trưởng thành và lăng quăng tại các khu vực nguy cơ cao, xác định các chỉ số về mật độ véc tơ.

- Giám sát sinh học véc tơ: Nghiên cứu về đặc điểm sinh học, tập tính của muỗi, kháng thuốc của muỗi đối với các hóa chất diệt côn trùng.
- Giám sát huyết thanh học: Theo dõi sự lưu hành của các típ huyết thanh vì rút Dengue trong cộng đồng.
- Giám sát các yếu tố môi trường và xã hội: Thu thập dữ liệu về lượng mưa, nhiệt độ, độ ẩm, tình hình vệ sinh môi trường, mật độ dân số, di biến dân cư, các hoạt động kinh tế - xã hội có thể ảnh hưởng đến sự lây lan của bệnh.

7.2.2.2. Phân tích và diễn giải dữ liệu

- Thống kê mô tả: Tính toán các chỉ số dịch tễ học cơ bản (tỉ lệ mắc, tỉ lệ tử vong, tỉ lệ nhập viện), phân bố bệnh theo thời gian, không gian và các yếu tố dịch tễ học.
- Phân tích xu hướng: Xác định các xu hướng gia tăng, giảm dần hoặc ổn định của số ca mắc và mật độ véc tơ.
- Phân tích không gian: Xác định các khu vực có nguy cơ cao hoặc đang có dịch.
- Phân tích hồi quy và mô hình hóa: Xây dựng các mô hình dự báo dịch dựa trên các yếu tố nguy cơ.
- So sánh với ngưỡng cảnh báo: So sánh các chỉ số hiện tại với các ngưỡng đã được xác định để đưa ra các cảnh báo dịch bệnh.

7.2.2.3. Xây dựng và ban hành cảnh báo

- Xác định ngưỡng cảnh báo: Dựa trên kinh nghiệm lịch sử, các mô hình dịch tễ học và ý kiến chuyên gia để xác định các ngưỡng cho từng chỉ số giám sát (ví dụ: Số ca mắc mới trong tuần, mật độ véc tơ).
- Ban hành các cấp độ cảnh báo: Xây dựng hệ thống các cấp độ cảnh báo khác nhau (ví dụ: Cảnh báo sớm, cảnh báo gia tăng, cảnh báo dịch) tương ứng với mức độ nguy cơ khác nhau.
- Truyền thông cảnh báo: Thông báo kịp thời các cảnh báo dịch bệnh đến các cơ quan y tế, chính quyền các cấp và cộng đồng thông qua các kênh thông tin phù hợp.

7.2.2.4. Ứng phó với cảnh báo

- Triển khai các biện pháp phòng chống dịch: Thực hiện các biện pháp can thiệp phù hợp với cấp độ cảnh báo, như tăng cường giám sát, điều tra dịch tễ, xử lý ổ dịch, truyền thông giáo dục sức khỏe, tổ chức các chiến dịch diệt muỗi và lăng quăng, đảm bảo công tác điều trị.
- Theo dõi và đánh giá: Theo dõi chặt chẽ tình hình dịch bệnh sau khi triển khai các biện pháp can thiệp để đánh giá hiệu quả và điều chỉnh khi cần thiết.

7.2.2.5. Chia sẻ thông tin

- Báo cáo định kỳ: Báo cáo tình hình dịch bệnh và các hoạt động giám sát định kỳ cho các cấp quản lý và các bên liên quan.
- Chia sẻ thông tin dịch tễ: Chia sẻ thông tin dịch tễ học với các đơn vị y tế khác, các tổ chức quốc tế và cộng đồng một cách minh bạch và kịp thời.
- Tóm lại, giám sát cảnh báo dịch bệnh SXHD là một hệ thống phức tạp và đa chiều, đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa các cơ quan y tế, chính quyền các cấp và sự tham gia tích cực của cộng đồng. Việc triển khai hiệu quả hệ thống này đóng vai trò quyết định trong việc giảm thiểu tác động tiêu cực của dịch bệnh đối với sức khỏe cộng đồng và kinh tế - xã hội.

8. Dự báo dịch bệnh SXHD

Dự báo dịch bệnh nói chung và dự báo dịch bệnh SXHD nói riêng có ý nghĩa hết sức quan trọng trong công tác chủ động phòng chống dịch bệnh. Thông tin từ dự báo sẽ là cơ sở khoa học để xây dựng và triển khai các kế hoạch, các biện pháp phòng chống dịch một cách có hiệu quả. Dự báo sẽ giúp chỉ ra được địa điểm, ước tính được qui mô, mức độ nghiêm trọng của dịch bệnh để giúp các nhà quản lý cũng như chuyên môn đầu tư, phân bổ nguồn lực một cách hợp lý cho công tác phòng chống dịch. Bên cạnh đó, thông tin dự báo dịch bệnh sẽ là cơ sở để truyền thông rộng rãi cho người dân giúp người dân nâng cao ý thức tự bảo vệ, thay đổi hành vi nguy cơ và chủ động phối hợp cũng như thực hiện các biện pháp phòng chống dịch.

Việc dự báo dịch bệnh SXHD đang là một lĩnh vực nghiên cứu và ứng dụng rất được quan tâm ngày càng phát triển. Sự tiến bộ trong khoa học dữ liệu, mô hình hóa và công nghệ thông tin đang mở ra nhiều cơ hội để xây dựng các hệ thống dự báo chính xác và hiệu quả hơn. Có nhiều phương pháp được sử dụng để dự báo dịch bệnh SXHD. Tuy nhiên, trong khuôn khổ của phần này, chúng tôi tập trung giới thiệu hai phương pháp đang được ứng dụng phổ biến hiện nay.

8.1. Dự báo dựa vào phân tích dữ liệu lớn (Big Data)

Phân tích dữ liệu lớn (Big Data Analytics) trong giám sát và dự báo sốt xuất huyết dengue (SXHD) đang trở thành xu hướng toàn cầu, nhờ khả năng khai thác thông tin từ khối lượng dữ liệu khổng lồ, đa dạng và phức tạp để phát hiện sớm, dự báo chính xác và ra quyết định kịp thời. Ứng dụng trí tuệ nhân tạo có thể xử lý dữ liệu từ nhiều nguồn (thông tin trường hợp bệnh từ bệnh viện, khí hậu, môi trường...) để dự báo nguy cơ bùng phát dịch ^(4, 12, 13)

8.1.1. Các nguồn dữ liệu lớn trong SXHD

- Dữ liệu dịch tễ: Số ca mắc, nhập viện, tử vong theo thời gian, địa phương.
- Dữ liệu thời tiết - môi trường: Nhiệt độ, độ ẩm, mưa, gió, ánh sáng, vệ sinh, độ che phủ cây...
- Dữ liệu véc tơ muỗi: Mật độ muỗi, ổ lăng quăng, chỉ số BI, HI, CI.

- Dữ liệu nhân khẩu học - đô thị: Mật độ dân số, di cư, nhà ổ chuột, xây dựng hạ tầng.
- Dữ liệu từ mạng xã hội: Từ khóa liên quan SXHD trên nền tảng mạng xã hội.
- Dữ liệu từ IoT - cảm biến: Thiết bị đo nhiệt độ, độ ẩm, bẫy muỗi thông minh.
- Dữ liệu y tế điện tử (EMR): Hồ sơ bệnh án, đơn thuốc, kết quả xét nghiệm tác nhân.

8.1.2. Quy trình phân tích dữ liệu lớn trong SXHD

Bước 1: Thu thập dữ liệu

- API thời tiết
- Dữ liệu GIS
- Mạng xã hội, Google Trends
- Đồng bộ từ phần mềm quản lý bệnh viện, quản lý số liệu giám sát bệnh truyền nhiễm, dữ liệu y tế điện tử.

Bước 2: Làm sạch - xử lý dữ liệu

- Chuẩn hóa định dạng ngày tháng
- Loại bỏ dữ liệu trùng lặp/nhiều
- Nội suy dữ liệu bị thiếu.

Bước 3: Lưu trữ dữ liệu

- Dùng Hadoop, Spark, hoặc Google BigQuery cho dữ liệu khối lượng lớn
- Có thể lưu theo dạng OLAP cubes để hỗ trợ phân tích nhanh.

Bước 4: Phân tích và trực quan hóa

- Kết hợp AI/ML: Tìm mối liên hệ giữa yếu tố môi trường và ca bệnh.

Bước 5: Trực quan hóa dữ liệu bằng Tableau, Power BI, hoặc Dash.

Bước 6: Ra quyết định - cảnh báo sớm

- Tạo dashboard cảnh báo sớm
- Thiết lập mô hình dự báo tự động cập nhật theo thời gian thực.

8.1.3. Các thuật toán AI/ML thường dùng trong Big Data SXHD

Decision Tree / Random Forest: Dự đoán khả năng bùng dịch dựa trên nhiều yếu tố

K-means / DBSCAN: Phân cụm điểm nóng dịch bệnh

XGBoost: Tối ưu dự báo tuần/tháng số ca bệnh

LSTM / GRU: Dự báo chuỗi thời gian ca bệnh

NLP (Xử lý ngôn ngữ tự nhiên): Phân tích tin đồn/dấu hiệu sớm SXHD trên mạng xã hội.

8.1.4. Một số thách thức khi triển khai Big Data trong SXHD:

Dữ liệu không chuẩn hóa, thiếu kết nối giữa đơn vị y tế, năng lực xử lý dữ liệu còn hạn chế, thiếu nguồn lực phần cứng.

8.2. Dự báo dựa vào các mô hình dự báo

Sử dụng các thuật toán học máy (Machine Learning) để dự đoán số ca mắc SXHD dựa trên yếu tố môi trường, biến đổi khí hậu, mật độ muỗi truyền bệnh. Mô hình dự báo dịch SXHD đã và đang được ứng dụng trên thế giới, tập trung vào nhóm mô hình truyền thống, học máy (machine learning) và học sâu (deep learning).

8.2.1. Mô hình thống kê truyền thống

Mô hình hồi quy tuyến tính và hồi quy nhị thức âm (Negative Binomial Regression): Các mô hình này thường sử dụng các yếu tố khí hậu như nhiệt độ, độ ẩm và lượng mưa làm biến độc lập để dự báo số ca mắc SXHD. Chúng phù hợp với dữ liệu tuyến tính và có thể dễ dàng diễn giải.

Mô hình ARIMA và ARIMA lai với mạng nơ ron (ARIMA-NNAR): Mô hình ARIMA được sử dụng để phân tích phần tuyến tính của dữ liệu chuỗi thời gian, sau đó kết hợp với mạng nơ ron để xử lý phần phi tuyến tính còn lại. Phương pháp này cải thiện độ chính xác của dự báo bằng cách tận dụng cả hai kỹ thuật.

8.2.2. Mô hình học máy (Machine Learning)

Mô hình Random Forest (RF): Mô hình RF đã được chứng minh là hiệu quả trong việc dự báo bùng phát SXHD. Ví dụ, tại Đài Loan, Trung Quốc, RF đạt AUC 0.9547, vượt trội so với các mô hình khác như hồi quy logistic và SVM. Nhiệt độ được xác định là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến sự xuất hiện của SXHD ⁽¹⁴⁾.

Mô hình Boosted Regression Trees (BRT): BRT sử dụng mô hình phân cấp Bayesian để kết hợp các yếu tố môi trường và xã hội, giúp dự báo xác suất xảy ra dịch bệnh. Phương pháp này cho phép mô hình hóa mối quan hệ phi tuyến giữa các biến đầu vào và đầu ra.

Mô hình hồi quy logistic và hồi quy mờ (Fuzzy Logistic Regression - FLR): FLR sử dụng các yếu tố khí hậu và số ca bệnh để phân loại trạng thái bùng phát. Phương pháp này đã được áp dụng tại Sri Lanka và cho thấy mối tương quan đáng kể giữa lượng mưa và tỉ lệ mắc bệnh ⁽¹⁵⁾.

8.2.3. Mô hình học sâu (Deep Learning)

Mô hình mạng nơ ron hồi tiếp LSTM: Mô hình LSTM đã được sử dụng để dự báo số ca SXHD tại 20 thành phố ở Trung Quốc, cho thấy khả năng giảm RMSE từ 12,99% đến 24,91% so với các mô hình khác. LSTM đặc biệt hiệu quả trong việc xử lý dữ liệu chuỗi thời gian dài và phi tuyến tính ⁽¹⁶⁾.

Mô hình LSTM kết hợp với cơ chế chú ý không gian (Spatial Attention): Tại

Malaysia, mô hình LSTM kết hợp với chú ý không gian đã được áp dụng để dự báo SXHD, cho phép mô hình tập trung vào các đặc điểm quan trọng như mật độ dân số và điều kiện môi trường, cải thiện độ chính xác của dự báo ⁽¹⁷⁾.

8.2.4. Mô hình tích hợp di chuyển của con người

Việc tích hợp dữ liệu di chuyển của con người, chẳng hạn như dữ liệu từ điện thoại di động, vào các mô hình dự báo đã được chứng minh là cải thiện độ chính xác của dự báo dịch bệnh. Các mô hình này có thể phân loại cường độ bùng phát và xác định thời điểm đỉnh dịch một cách chính xác hơn ⁽¹⁸⁾.

Kết luận

Chương này đã trình bày tổng quan về các nội dung liên quan đến các khía cạnh quan trọng của giám sát sốt xuất huyết dengue (SXHD). Chương sách đã đề cập đến các hình thức giám sát khác nhau, bao gồm giám sát thường xuyên trên quy mô toàn quốc, giám sát trọng điểm tập trung vào các điểm đại diện, và giám sát dựa vào sự kiện (EBS) để phát hiện sớm các dấu hiệu bất thường. Mỗi hình thức giám sát đóng một vai trò riêng biệt trong việc theo dõi và kiểm soát dịch bệnh, với những ưu điểm và hạn chế cần được cân nhắc kỹ lưỡng khi thiết kế và triển khai hệ thống giám sát.

Bên cạnh việc giám sát các trường hợp bệnh ở người, chương này cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của giám sát côn trùng, các yếu tố môi trường và xã hội. Giám sát côn trùng giúp theo dõi mật độ, phân bố và đặc tính của muỗi truyền bệnh, từ đó đánh giá nguy cơ lây truyền và hiệu quả của các biện pháp phòng chống véc tơ. Giám sát các yếu tố môi trường và xã hội cung cấp thông tin về các yếu tố nguy cơ như điều kiện sống, tập quán sinh hoạt, biến đổi khí hậu, giúp giải thích sự biến động của dịch bệnh và định hướng các biện pháp can thiệp phù hợp.

Ngoài ra, chương này cũng đề cập đến các hoạt động giám sát cảnh báo và dự báo dịch bệnh SXHD, là những công cụ quan trọng để chủ động ứng phó với các tình huống dịch. Giám sát cảnh báo giúp phát hiện sớm các dấu hiệu bất thường, kích hoạt các biện pháp can thiệp kịp thời, trong khi dự báo dịch bệnh cung cấp thông tin về quy mô, thời gian và địa điểm có khả năng xảy ra dịch, hỗ trợ lập kế hoạch và phân bổ nguồn lực hiệu quả.

Tóm lại, giám sát SXHD là một quá trình phức tạp và đa chiều, đòi hỏi sự kết hợp linh hoạt và hiệu quả của nhiều hình thức và hoạt động giám sát khác nhau. Việc hiểu rõ ưu điểm và hạn chế của từng hình thức giám sát, cũng như tầm quan trọng của việc giám sát toàn diện các yếu tố liên quan đến dịch bệnh, là rất quan trọng để xây dựng các hệ thống giám sát mạnh mẽ và đưa ra các quyết định dựa trên bằng chứng, nhằm giảm thiểu tác động của SXHD đối với sức khỏe cộng đồng.

Tài liệu tham khảo:

1. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):e101-e6.
2. WHO. SAGE working group on dengue vaccines and the WHO secretariat. Background paper on dengue vaccines; 2023.
3. Daniel Pilgerl, Mark De MaesschalckII, Olaf HorstickI, Martin JLS. Dengue outbreak response: documented effective interventions and evidence gaps. *TropiKAnet.* 2010.
4. WHO. Technical handbook for dengue surveillance, dengue outbreak prediction/ detection and outbreak response 2019.
5. Bộ Y tế. Thông tư số 17/2019/TT-BYT Hướng dẫn giám sát và đáp ứng với bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm. 2019.
6. Quốc hội Việt Nam. Luật Phòng chống Bệnh truyền nhiễm. Việt Nam, 2007.
7. Bộ Y tế. Thông tư số 54/2015/TT-BYT ngày 28/12/2015 Hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm. 2015.
8. Bộ Y tế. Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh sốt xuất huyết dengue (Ban hành kèm theo Quyết định số 3711/QĐ-BYT Ngày 19/9/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2014.
9. Runge-Ranzinger S, McCall PJ, Kroeger A, Horstick O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. *Trop Med Int Health.* 2014;19(9):1116-60.
10. Thacker SB, Redmond S, Rothenberg RB, Spitz SB, Choi K, White MC. A controlled trial of disease surveillance strategies. *Am J Prev Med.* 1986;2(6):345-50.
11. Bộ Y tế. Hướng dẫn giám sát dựa vào sự kiện (Ban hành kèm theo Quyết định số 1818/QĐ-BYT ngày 28 tháng 3 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2018.
12. Lim JT, Dickens BSL, Chew LZ, Choo ELW, Koo JR, Aik J, et al. Impact of sars-cov-2 interventions on dengue transmission. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2020;14(10):e0008719.
13. Zhang Q, Ju B, Ge J, Chan JF, Cheng L, Wang R, et al. Potent and protective IGHV3-53/3-66 public antibodies and their shared escape mutant on the spike of SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2021;12(1):4210.
14. Kuo CY, Yang WW, Su EC. Improving dengue fever predictions in Taiwan, China based on feature selection and random forests. *BMC Infect Dis.* 2024;24(Suppl 2):334.
15. Balakumar M, Vontela HR, Shinde VV, Kulshrestha V, Mishra B, Aduri R. Dengue outbreak and severity prediction: current methods and the future scope. *Virusdisease.* 2022;33(2):125-31.
16. Xu J, Xu K, Li Z, Meng F, Tu T, Xu L, et al. Forecast of Dengue Cases in 20 Chinese Cities Based on the Deep Learning Method. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(2).
17. Majeed MA, Shafri HZM, Zulkafli Z, Wayayok A. A Deep Learning Approach for Dengue Fever Prediction in Malaysia Using LSTM with Spatial Attention. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5).
18. Bomfim R, Pei S, Shaman J, Yamana T, Makse HA, Andrade JS, Jr., et al. Predicting dengue outbreaks at neighbourhood level using human mobility in urban areas. *J R Soc Interface.* 2020;17(171):20200691.

CHƯƠNG 15. GIÁM SÁT VÀ KIỂM SOÁT VÉC TƠ TRUYỀN BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

GS. TS. Vũ Sinh Nam, TS. Nguyễn Thành Đông, TS. Vũ Hải Hà

1. Giám sát véc tơ

1.1. Mục tiêu giám sát véc tơ

Bệnh SXHD không lây truyền trực tiếp từ người sang người mà do muỗi vằn đốt người bệnh có mang vi rút sau đó truyền vi rút sang người lành qua vết đốt. Hai loài muỗi vằn chủ yếu truyền bệnh SXHD là *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus*, trong đó vai trò truyền bệnh chính là muỗi *Aedes aegypti* ^(1, 2). Ở Việt Nam, sự phân bố không gian của hai véc tơ này khác nhau, *Aedes aegypti* chiếm ưu thế ở khu vực miền Nam và miền Trung, trong khi *Aedes albopictus* chiếm ưu thế ở khu vực phía Bắc ^(2, 3).

Giám sát véc tơ nhằm xác định nguồn sinh sản chủ yếu của muỗi truyền bệnh, sự biến động của véc tơ, tính nhạy cảm của véc tơ với các hóa chất diệt côn trùng, phát hiện sự hiện diện của vi rút Dengue trong quần thể muỗi và đánh giá hoạt động phòng chống véc tơ tại cộng đồng. Giám sát véc tơ là một phần quan trọng của chiến lược phòng ngừa và kiểm soát bệnh SXHD ⁽⁴⁾.

1.2. Phương pháp, công cụ giám sát véc tơ

Phân loại theo hình thức giám sát, phương pháp giám sát véc tơ đang được áp dụng phổ biến ở các nước gồm hai nhóm: 1/ Giám sát thụ động và chủ động và 2/ Giám sát toàn diện và trọng điểm. Các hoạt động giám sát gồm giám sát muỗi trưởng thành, giám sát bọ gậy, giám sát sự nhạy cảm của muỗi với hóa chất diệt côn trùng và giám sát sự lưu hành của vi rút Dengue trên muỗi ^(5, 6).

1.2.1. Giám sát muỗi trưởng thành

Hiện có nhiều công cụ giám sát khác nhau. Mỗi công cụ giám sát có các ưu, nhược điểm riêng.

Bảng 15.1. Một số công cụ giám sát muỗi trưởng thành

TT	Công cụ	Ưu điểm	Nhược điểm
1	Ống hút/máy hút cầm tay	Linh hoạt, dễ sử dụng.	Cần người có kỹ thuật, phụ thuộc người bắt.
2	Bẫy dính	Giá rẻ, dễ sử dụng, không cần điện, kết quả nhanh, trực quan.	Khó phân biệt được loài; kém hiệu quả trong môi trường ẩm, bụi.

TT	Công cụ	Ưu điểm	Nhược điểm
3	Bẫy hộp/Hộp đậu nghỉ	Thiết kế đơn giản, chi phí thấp, không cần nguồn điện, có thể đặt ở nhiều điều kiện địa hình khác nhau. Thu thập muỗi ở trạng thái nghỉ tự nhiên.	Hiệu quả thu thập muỗi không cao. Khó bảo quản, dễ bị ảnh hưởng bởi yếu tố môi trường và vật dụng xung quanh.
4	Bẫy BG	Hiệu quả cao với muỗi <i>Aedes</i> , dễ dùng và cho dữ liệu đáng tin cậy.	Giá thành cao; cần nguồn điện và cần kết hợp với nguồn CO ₂ để tăng hiệu quả.
5	Bẫy GAT	Không cần điện, dễ lắp đặt.	Hiệu quả phụ thuộc vào vị trí và điều kiện môi trường. Cần thay tấm lưới và nước để hấp dụ muỗi.
6	Mỗi người	Nhạy nhất trong phát hiện muỗi đốt người.	Rủi ro lây nhiễm cao; cần kiểm soát an toàn nghiêm ngặt.
7	Đặt giấy - Phun hóa chất	Đơn giản, thu thập được tất cả các loài muỗi.	Không thu được mẫu sống; khá mất thời gian.
8	Soi đậu muỗi nghỉ, sử dụng ống nghiệm cầm tay	Thông dụng, dễ thực hiện, giá rẻ.	Tốn thời gian; hiệu quả thấp, phụ thuộc nhiều vào kỹ năng của người bắt.
9	Quạt vào túi	Nhanh, hiệu quả cao ở nơi có nhiều muỗi.	Dễ hỏng nếu không bảo trì; không phù hợp nơi không có điện.
10	Máy hút đeo vai	Nhanh, bắt được nhiều loài muỗi.	Nặng, đắt tiền, khó áp dụng phổ thông.



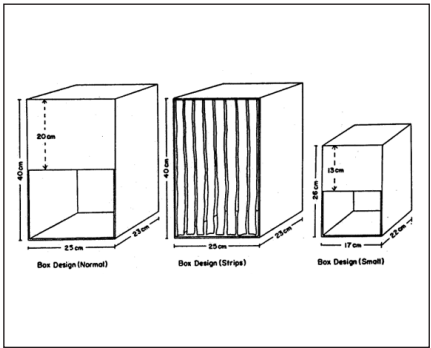
Soi đầu muỗi nghỉ, dùng ống nghiệm cầm tay



Máy hút cầm tay



Bẫy dính



Bẫy hộp



Bẫy BG



Bẫy GAT

Hình 15.1. Một số hình ảnh về các công cụ giám sát muỗi trưởng thành

Trong những năm gần đây, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, các công cụ giám sát muỗi trưởng thành đang được sử dụng phổ biến như máy hút muỗi (Backpack aspirators), bẫy BG-Sentinel, bẫy GAT (Gravid Aedes Trap), bẫy ovitrap (bẫy trứng), bẫy dính và bẫy CO² (CDC Light Traps). Hiệu quả giám sát của các công cụ này đã được nhiều nghiên cứu chứng minh có hiệu quả cao. Ví dụ, giám sát muỗi *Aedes* tại TP. Mỹ Tho (Tiền Giang) và TP. Thủ Dầu Một (Bình Dương) bằng bẫy BG trong 25 tuần, mỗi

tuần đặt 78 bẫy tại Mỹ Tho và 181 bẫy tại Thủ Dầu Một⁽⁵⁴⁾. Kết quả ghi nhận tổng cộng 248.512 muỗi trưởng thành, gồm 118.144 cá thể tại Mỹ Tho và 130.368 cá thể tại Thủ Dầu Một. Bẫy thu được cả hai loài véc tơ, trong đó tỉ lệ muỗi *Aedes albopictus* lần lượt là 3,94% ở Mỹ Tho và 8,90% ở Thủ Dầu Một. Hiệu quả của bẫy GAT cũng đã được xác định là vượt trội so với máy hút cầm tay qua nghiên cứu của Nguyễn Thành Đồng tại Nha Trang, Khánh Hòa từ tháng 8/2018 đến tháng 5/2019. Bẫy GAT thu được số muỗi cái *Aedes aegypti* cao hơn máy hút cầm tay 1,5 lần (2.671 so với 1.086), và *Aedes albopictus* cao hơn 29,3 lần (575 so với 19). Mật độ muỗi *Aedes aegypti* thu bằng GAT là 0,76 con/nhà và 32,1% hộ có muỗi, so với 0,31 con/nhà và 17,3% từ máy hút. Với *Aedes albopictus*, GAT đạt 0,16 con/nhà và 10,7% hộ gia đình có muỗi, trong khi máy hút chỉ đạt 0,005 con/nhà và 0,5% nhà có muỗi⁽⁵⁵⁾.

Ở Việt Nam, theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Quyết định số 3711/QĐ-BYT năm 2014, giám sát muỗi trưởng thành sử dụng phương pháp soi bắt muỗi đậu nghỉ trong nhà bằng ống tuýp hoặc máy hút cầm tay. Soi bắt muỗi cái đậu nghỉ trên quần áo, chăn màn, các đồ vật trong nhà vào ban ngày, mỗi nhà soi bắt muỗi trong 15 phút. Số nhà điều tra cho mỗi điểm là 30 nhà, điều tra 1 lần/tháng:

Sử dụng hai chỉ số dưới đây để giám sát muỗi *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (tính theo từng loài).

- Chỉ số mật độ (CSMD) muỗi là số muỗi cái *Aedes* trung bình (cho từng loài) trong một gia đình điều tra.

Số muỗi cái *Aedes* bắt được

CSMD (con/nhà) = _____

Số nhà điều tra

- Chỉ số nhà có muỗi (CSNCM) là tỉ lệ phần trăm nhà có muỗi cái *Aedes* trưởng thành (cho từng loài)

Số nhà có muỗi cái *Aedes*

CSNCM (%) = _____ x 100

Số nhà điều tra

Điểm giám sát véc tơ được lựa chọn tại các xã, phường trọng điểm và điểm không thuộc xã, phường trọng điểm của tỉnh⁽⁵⁾.

1.2.2. Giám sát lăng quăng/bọ gậy

Đối với lăng quăng/bọ gậy, các phương pháp chủ yếu bao gồm:

- Khảo sát vật chứa nước: Thu thập dữ liệu để tính toán các chỉ số như chỉ số nhà có bọ gậy (House Index (HI)/CSNBG), chỉ số dụng cụ chứa nước có bọ gậy (Container Index (CI)/CSDCBG), chỉ số Breteau (Breteau Index (BI)).
- Bẫy trứng (ovitrap): Đánh giá sự hiện diện và hoạt động sinh sản của muỗi *Aedes*.

- Sử dụng vợt, pipet, gáo chia độ, bẫy phễu: Để điều tra bọ gây từ các dụng cụ chứa nước tự nhiên và nhân tạo.

Các phương pháp trên đều có vai trò bổ trợ cho nhau và thường được sử dụng kết hợp để đưa ra các dữ liệu toàn diện về quần thể bọ gây theo không gian, thời gian và mức độ nguy cơ truyền bệnh.

Tương tự như các công cụ giám sát muỗi trưởng thành, các công cụ giám sát bọ gây cũng có ưu, nhược điểm khác nhau.

Bảng 15.2. Một số công cụ giám sát bọ gây

TT	Công cụ	Ưu điểm	Nhược điểm
1	Quan sát dụng cụ chứa nước	Dễ thực hiện; phù hợp cộng đồng.	Chỉ phản ánh định tính, không định lượng.
2	Bẫy trứng	Nhạy đối với nơi khó bắt được muỗi trưởng thành, ít nơi đẻ trứng.	Hiệu quả thấp đối với nhà nhiều dụng cụ chứa nước. Không xác định được số lượng muỗi.
3	Vợt	Thông dụng, giá thành rẻ, phù hợp với nhiều loại DCCN.	Phụ thuộc vào kỹ năng của người bắt.
4	Pipet	Đơn giản, dễ sử dụng, phù hợp DCCN nhỏ, giá thành thấp.	Tốn thời gian, ko phù hợp với các DCCN lớn.
5	Bẫy phễu	Phù hợp với DCCN lớn.	Tốn thời gian, trang bị cồng kềnh.
6	Gáo chia độ	Phát hiện được bọ gây ở các DCCN khó thu thập, định tính.	Ít phù hợp với bọ gây <i>Aedes</i> . Không đánh giá số lượng bọ gây.



Bẫy trứng



Vợt



Pipet



Bẫy phễu

Hình 15.2. Một số hình ảnh về công cụ giám sát bọ gậy

Ở Việt Nam, giám sát lăng quăng/bọ gậy là hoạt động được tiến hành thường xuyên trong hoạt động phòng chống SXHD. Tần suất thực hiện 1 tháng 1 lần cùng với giám sát muối trưởng thành. Sau khi bắt muối, tiến hành điều tra lăng quăng/bọ gậy bằng quan sát, thu thập, ghi nhận và định loại ở toàn bộ dụng cụ chứa nước trong và quanh nhà.

Giám sát ổ lăng quăng/bọ gậy nguồn: Phương pháp này dựa vào kết quả đếm toàn bộ số lượng lăng quăng/bọ gậy *Aedes* trong các chủng loại dụng cụ chứa nước khác nhau để xác định nguồn phát sinh chủ yếu và độ tập trung của lăng quăng/bọ gậy của từng địa phương theo mùa trong năm hoặc theo từng giai đoạn để điều chỉnh, bổ sung các biện pháp tuyên truyền và phòng chống véc tơ thích hợp.

Xác định ổ lăng quăng/bọ gậy nguồn sẽ tiến hành theo đơn vị tỉnh, điều tra trong những xã điểm 2 lần/năm. Mỗi lần điều tra 100 nhà (phân bổ trong các xã, phường trọng điểm) (lần 1 thực hiện vào quý I-II, lần 2 thực hiện vào quý III-IV).

Có 4 chỉ số được sử dụng để theo dõi lăng quăng/bọ gậy của muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* (tính theo từng loài):

- Chỉ số nhà có lăng quăng/bọ gậy (CSNBG) là tỉ lệ phần trăm nhà có bọ gậy *Aedes*:

$$\text{CSNBG (\%)} = \frac{\text{Số nhà có lăng quăng/bọ gậy } Aedes}{\text{Số nhà điều tra}} \times 100$$

- Chỉ số dụng cụ chứa nước có lăng quăng/bọ gậy (CSDCBG) là tỉ lệ phần trăm dụng cụ chứa nước có lăng quăng/bọ gậy *Aedes*:

$$\text{CSDCBG (\%)} = \frac{\text{Số DCCN có lăng quăng/bọ gậy } Aedes}{\text{Số DCCN điều tra}} \times 100$$

- Chỉ số Breteau (BI) là số DCCN có lăng quăng/bọ gậy *Aedes* trong 100 nhà điều tra. Tối thiểu điều tra 30 nhà, vì vậy BI được tính như sau:

$$\text{BI} = \frac{\text{Số DCCN có lăng quăng/bọ gậy } Aedes}{\text{Số nhà điều tra}} \times 100$$

- Chỉ số mật độ lăng quăng/bọ gậy (CSMĐBG) là số lượng lăng quăng/bọ gậy trung bình cho 1 nhà điều tra. Chỉ số CSMĐBG chỉ sử dụng khi điều tra ổ lăng quăng/bọ gậy nguồn.

$$\text{CSMĐBG (con/nhà)} = \frac{\text{Số lăng quăng/bọ gậy } Aedes \text{ thu được}}{\text{Số nhà điều tra}}$$

Trong quá trình giám sát véc tơ (muỗi, lăng quăng/bọ gậy), nếu chỉ số mật độ muỗi cao ($\geq 0,5$ con/nhà) hoặc chỉ số Breteau (BI) ≥ 30 là yếu tố nguy cơ cao.

Riêng khu vực miền Bắc, chỉ số mật độ muỗi cao ($\geq 0,5$ con/nhà) hoặc chỉ số BI ≥ 20 là yếu tố nguy cơ cao.

1.2.3. Giám sát độ nhạy cảm và thử sinh học của muỗi *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* đối với các hóa chất diệt côn trùng

Hoạt động giám sát độ nhạy cảm và thử sinh học của muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* đối với các hóa chất diệt côn trùng có ý nghĩa quan trọng trong công tác phòng chống các bệnh do muỗi truyền như SXHD, Zika và Chikungunya. Mục tiêu chính của hoạt động này là đánh giá hiệu lực của các loại hóa chất đang được sử dụng, phát hiện sớm tình trạng kháng hóa chất và xác định cơ chế kháng để kịp thời điều chỉnh chiến lược phun hóa chất⁽⁷⁾. Kết quả giám sát cung cấp cơ sở khoa học cho việc lựa chọn hóa chất diệt côn trùng phù hợp, bảo đảm hiệu quả kiểm soát véc tơ, đồng thời hạn chế tác động đến môi trường và sức khỏe cộng đồng⁽⁸⁾. Bên cạnh đó, dữ liệu về tính nhạy cảm của muỗi giúp xây dựng bản đồ kháng theo không gian và thời gian, hỗ trợ công tác dự báo và cảnh báo sớm nguy cơ bùng phát dịch⁽⁹⁾. Hoạt động này cũng góp phần quan trọng

trong việc bảo tồn hiệu lực của các loại hóa chất diệt côn trùng hiện có và định hướng phát triển các hợp chất mới trong bối cảnh tình trạng kháng hoá chất đang gia tăng trên toàn cầu ⁽¹⁰⁾.

1.2.3.1. Thực trạng kháng hóa chất hiện nay

Nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2022 cho thấy tình trạng kháng hoá chất diệt côn trùng ở muỗi *Aedes* đã gia tăng đáng kể trong thập kỷ qua. Khoảng 78% quốc gia báo cáo có sự hiện diện của muỗi *Aedes aegypti* kháng với ít nhất một loại hóa chất diệt côn trùng ⁽⁷⁾. Đặc biệt, tỉ lệ kháng pyrethroid - nhóm hoá chất được sử dụng phổ biến nhất - đã tăng từ 50% lên 85% ở nhiều khu vực nhiệt đới trong giai đoạn 2015-2022 ⁽¹¹⁾.

Ở khu vực Đông Nam Á, tại Thái Lan, nghiên cứu của Rahman và cộng sự phát hiện tỉ lệ kháng permethrin ở *Aedes aegypti* lên tới 92% tại Bangkok, với giá trị LC50 tăng gấp 15 lần so với chủng nhạy cảm ⁽¹²⁾. Tại Indonesia, *Aedes aegypti* ở Bali đã phát triển đa kháng, bao gồm cả pyrethroid và organophosphate ⁽¹³⁾.

Ở châu Mỹ La Tinh, Brazil ghi nhận tình trạng đặc biệt nghiêm trọng khi *Aedes aegypti* tại Rio de Janeiro thể hiện khả năng kháng với cả 4 nhóm hóa chất: pyrethroid, organophosphate, carbamate và organochlorine ⁽¹⁴⁾. Colombia báo cáo tỉ lệ kháng cypermethrin ở *Aedes aegypti* tăng từ 45% năm 2018 lên 78% năm 2022 ⁽¹⁵⁾.

Ở Việt Nam, kết quả giám sát năm 2022 tại một số điểm cho thấy 87,5% mẫu *Aedes aegypti* thể hiện tính kháng với deltamethrin ⁽¹⁶⁾.

1.2.3.2. Cơ chế kháng hóa chất

- Các nghiên cứu phân tử đã xác định ba cơ chế kháng hóa chất chính:
- Đột biến điểm tại kênh sodium (kdr) như V1016G và F1534C (pyrethroid)
- Tăng hoạt động enzyme khử độc (P450 monooxygenases)
- Thay đổi đích tác động (AChE đối với organophosphate)

1.2.3.3. Chiến lược quản lý kháng hoá chất

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khuyến nghị về việc áp dụng chiến lược quản lý kháng hóa chất (Insecticide Resistance Management - IRM) như một giải pháp tổng thể để đối phó với tình trạng kháng hóa chất diệt côn trùng ngày càng gia tăng ở muỗi *Aedes*. Chiến lược này bao gồm ba nội dung chính:

- Thực hiện chế độ luân phiên sử dụng các nhóm hóa chất có cơ chế tác động khác nhau nhằm giảm áp lực chọn lọc dẫn đến kháng;
- Kết hợp đa dạng các biện pháp kiểm soát không sử dụng hóa chất như biện pháp sinh học (sử dụng vi khuẩn *Wolbachia*), biện pháp vật lý (màn, rèm, vợt) và quản lý môi trường;
- Đẩy mạnh nghiên cứu phát triển các nhóm hóa chất mới có cơ chế tác động khác biệt như neonicotinoid và pyrrole để bổ sung vào kho vũ khí phòng chống véc tơ ^(7, 10).

Cách tiếp cận đa chiều này nhằm duy trì hiệu quả lâu dài của các biện pháp kiểm soát véc tơ, đồng thời hạn chế tác động tiêu cực đến môi trường và sức khỏe cộng đồng.

1.2.4. Giám sát sự lưu hành của vi rút Dengue trên muỗi

1.2.4.1. Phương pháp giám sát vi rút Dengue trên muỗi

Hiện nay, có nhiều phương pháp khác nhau được sử dụng để giám sát vi rút Dengue trên muỗi, bao gồm:

- Phương pháp phân lập vi rút: Đây là phương pháp truyền thống, trong đó muỗi được thu thập ngoài thực địa, sau đó được nghiền và nuôi cấy trên tế bào để phân lập vi rút. Phương pháp này có độ đặc hiệu cao nhưng tốn thời gian và chi phí.
- Phương pháp phát hiện kháng nguyên: Phương pháp này sử dụng các xét nghiệm miễn dịch để phát hiện kháng nguyên của vi rút Dengue trong muỗi. Phương pháp này nhanh hơn phương pháp phân lập vi rút nhưng độ nhạy có thể thấp hơn.
- Phương pháp RT-PCR: Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất hiện nay, cho phép phát hiện RNA của vi rút Dengue trong muỗi với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Phương pháp này cũng cho phép xác định típ huyết thanh của vi rút Dengue.

Phương pháp RT-PCR hiện được xem là phương pháp chuẩn trong xét nghiệm phát hiện vi rút Dengue trên muỗi, bên cạnh phương pháp ELISA phát hiện kháng nguyên NS1⁽¹⁷⁾.

1.2.4.2. Tình hình giám sát và tỉ lệ nhiễm vi rút Dengue trên muỗi

Các nghiên cứu về tỉ lệ nhiễm vi rút Dengue trên quần thể muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* trong những năm gần đây đã cung cấp những dữ liệu quan trọng cho công tác giám sát và phòng chống dịch bệnh. Tỉ lệ nhiễm chung trên toàn cầu dao động từ 1-8% tùy theo vùng dịch tễ⁽¹⁸⁾.

Tại châu Mỹ La Tinh, nghiên cứu ở Rio de Janeiro, Brazil năm 2023 phát hiện tỉ lệ nhiễm vi rút Dengue trên *Aedes aegypti* lên tới 6,1%, trong đó DENV-2 có liên quan đến các ca bệnh nặng⁽¹⁹⁾. Tại Colombia, số liệu năm 2022 cho thấy tỉ lệ *Aedes aegypti* nhiễm vi rút là 4,3%, đặc biệt cao ở vùng Amazon⁽²⁰⁾.

Ở châu Phi, nghiên cứu tại Senegal năm 2023 ghi nhận tỉ lệ nhiễm 2,1% trên *Aedes aegypti*, chủ yếu là DENV-1 và DENV-3. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng muỗi *Aedes albopictus* có khả năng truyền vi rút Dengue, đặc biệt ở các vùng ôn đới như Mỹ và châu Âu^(18, 22).

Tại khu vực châu Á, nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2023 ghi nhận tỉ lệ nhiễm vi rút Dengue trên muỗi *Aedes aegypti* là 5,2% khi sử dụng phương pháp RT-PCR, với sự hiện diện của cả 4 típ trong đó DENV-2 chiếm ưu thế⁽²¹⁾. Tại Thái Lan, số liệu năm 2022 cho thấy tỉ lệ nhiễm ở *Aedes aegypti* là 3,8% và *Aedes albopictus* là 1,2%, với DENV-3 là típ phổ biến nhất⁽²²⁾.

Ở Việt Nam, kết quả xét nghiệm vi rút Dengue trên muỗi cũng đã được

triển khai ở các khu vực: Nghiên cứu tại Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam năm 2021 ghi nhận tỉ lệ nhiễm 4,5% trên *Aedes aegypti*, chủ yếu là DENV-1 và DENV-4 ⁽²³⁾. Tại miền Trung, nghiên cứu xác định tỉ lệ vi rút Dengue trên muỗi *Aedes aegypti* và *Aedes albopictus* bằng phương pháp RT-PCR tại các ổ dịch phân bố trên địa bàn 11 tỉnh khu vực miền Trung cho biết, đã phát hiện 5 lô dương tính từ 538 lô muỗi *Aedes aegypti* và chưa xác định lô dương tính đối với muỗi *Aedes albopictus*. Kết quả xét nghiệm trên từng cá thể của 5 lô dương tính cho thấy mỗi lô có một cá thể *Aedes aegypti* dương tính với vi rút Dengue. Địa phương có ổ dịch đã phát hiện được vi rút Dengue trên muỗi gồm: Đà Nẵng, Bình Định và Khánh Hòa. Cụ thể, tỉ lệ nhiễm vi rút Dengue trên muỗi *Aedes aegypti* ở Đà Nẵng là 0,49% (2/403), Bình Định 0,39% (2/508), Khánh Hòa 0,04% (1/2.795), các tỉnh còn lại chưa phát hiện vi rút Dengue trên muỗi ⁽²⁴⁾.

Nhìn chung, dữ liệu từ mạng lưới phòng thí nghiệm về sốt xuất huyết của Tổ chức Y tế Liên Mỹ (PAHO) năm 2022 cho thấy sự cần thiết phải giám sát cả quần thể muỗi hoang dã và muỗi trong khu dân cư ⁽²⁰⁾. Những phát hiện này nhấn mạnh vai trò quan trọng của *Aedes aegypti* như véc tơ chính truyền bệnh, đồng thời cảnh báo về khả năng lan rộng của các DENV-2 và DENV-3 thường liên quan đến các vụ dịch lớn.

2. Kiểm soát véc tơ

2.1. Khái niệm kiểm soát véc tơ

Các biện pháp phòng ngừa và kiểm soát véc tơ nhằm mục tiêu giảm sự lây truyền vi rút SXHD, từ đó giảm tỉ lệ nhiễm bệnh và ngăn chặn các đợt bùng phát dịch. Việc ngăn ngừa hoặc giảm sự lây truyền vi rút Dengue phụ thuộc vào việc kiểm soát véc tơ truyền bệnh hoặc ngăn chặn tiếp xúc giữa người và véc tơ truyền bệnh ⁽⁴⁾.

2.2. Các biện pháp kiểm soát véc tơ khi chưa có dịch

Kiểm soát véc tơ để giảm thiểu sự lây truyền SXHD thông qua giảm mật độ muỗi và loại bỏ nguồn sinh sản tiềm ẩn của muỗi. Việc kiểm soát véc tơ truyền bệnh ngay từ khi chưa có dịch xảy ra là một chiến lược phòng ngừa chủ động và mang tính bền vững. Việc này không chỉ giúp giảm thiểu nguy cơ bùng phát dịch mà còn góp phần xây dựng ý thức phòng bệnh trong cộng đồng. Các biện pháp bao gồm: giám sát mật độ véc tơ định kỳ, quản lý môi trường và loại bỏ nơi sinh sản của muỗi, biện pháp sinh học và hóa học chủ động, bảo vệ khối cảm nhiễm, giáo dục - truyền thông - huy động cộng đồng, quản lý, đào tạo lực lượng y tế dự phòng và các biện pháp tổng hợp ⁽²⁵⁾. Việc áp dụng đơn lẻ từng biện pháp sẽ mang lại hiệu quả không cao, mà yêu cầu triển khai đồng bộ, tổng thể các biện pháp để giúp tối ưu hóa nguồn lực, tăng cường tính cộng đồng và giảm thiểu tác động tiêu cực đến môi trường ⁽²⁶⁾.

2.2.1. Giám sát mật độ véc tơ định kỳ

Giám sát mật độ quần thể véc tơ định kỳ hằng tháng tại các xã/phường và giám sát trọng điểm nhằm theo dõi sự biến động mật độ muỗi *Aedes* truyền bệnh, đóng vai trò cốt lõi trong công tác phòng chống véc tơ chủ

động. Các chỉ số như chỉ số Breteau (Breteau Index - BI), chỉ số nhà có lăng quăng (House Index - HI/CSNBG), và chỉ số dụng cụ chứa nước có bọ (Container Index - CI/CSDCBG) được sử dụng để đánh giá nguy cơ, dự báo và lập kế hoạch phòng chống dịch hiệu quả.

Việc áp dụng công nghệ GIS (Geographic Information System) và các phần mềm quản lý dữ liệu giúp lập bản đồ nguy cơ, xác định những vùng có mật độ véc tơ cao, từ đó ưu tiên nguồn lực xử lý hiệu quả là cần thiết trong quá trình giám sát.

Điều tra ổ bọ gây nguồn cũng là một phần quan trọng trong giám sát véc tơ định kỳ. Phương pháp này nhằm phát hiện và ghi nhận các loại dụng cụ, vật dụng, hoặc khu vực có chứa bọ gây/lăng quăng. Xác định loại dụng cụ nào cung cấp số lượng bọ gây cao nhất tại địa phương và thời điểm nhất định. Điều tra ổ bọ gây nguồn giúp xác định “nguồn chủ yếu” sinh sản của muỗi truyền bệnh và đề xuất biện pháp can thiệp ưu tiên, có trọng điểm, theo thời gian. Kết quả điều tra thường được trình bày bằng tỉ lệ tập trung theo chủng loại dụng cụ chứa nước khảo sát và sắp xếp theo thứ tự nguy cơ, từ đó giúp điều chỉnh các chiến dịch truyền thông và kiểm soát môi trường một cách chính xác, hiệu quả hơn.

2.2.2. Quản lý môi trường và loại bỏ nơi sinh sản của muỗi

Quản lý môi trường là việc thay đổi môi trường nhằm ngăn chặn hoặc giảm sự sinh sản của vật trung gian truyền bệnh, từ đó ngăn chặn sự tiếp xúc giữa con người, vật chủ trung gian và mầm bệnh. Điều này được thực hiện thông qua việc phá hủy, thay đổi, loại bỏ hoặc xử lý các vật chứa, vốn là môi trường thuận lợi cho các giai đoạn phát triển của muỗi truyền bệnh, bao gồm trứng, ấu trùng, nhộng và muỗi trưởng thành ^(27, 28).

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), có ba hình thức quản lý môi trường, bao gồm:

- Cải tạo môi trường (environmental modification): Tác động lâu dài tới nơi sinh sản của muỗi.
- Điều chỉnh môi trường (environmental manipulation): Tác động trực tiếp tới các ổ bọ gây chủ yếu và thứ yếu, quản lý hoặc hủy bỏ các ổ bọ gây tự nhiên.
- Thay đổi nơi ở hoặc hành vi của con người (changes to human habitation or behaviour): Giảm tiếp xúc giữa người - véc tơ - vi rút.

Quản lý môi trường không nhằm thay thế các biện pháp kiểm soát bệnh truyền qua véc tơ khác, mà đóng vai trò hỗ trợ và góp phần phát triển chiến lược kiểm soát tổng hợp ⁽²⁷⁾, giảm nguồn sinh sản của véc tơ truyền bệnh SXHD.

Bảng 15.3 trình bày các biện pháp chủ yếu xử lý bọ gây ở các dụng cụ chứa nước phổ biến ở Việt Nam ⁽⁴⁾:

Bảng 15.3. Các biện pháp xử lý bọ gây ở các dụng cụ chứa nước phổ biến

Nơi sinh sản	Thau cọ, vệ sinh sạch	Đậy nắp kín	Có mái che	Cải tạo lại	San lấp (bằng cát, sỏi)	Thu gom, tái tạo	Đục thùng hoặc tháo nước
Dụng cụ chứa nước nhân tạo	+	+		+			
Bể chứa nước	+	+		+			
Phuy	+						
Lọ hoa có nước	+						
Khay nước tủ lạnh	+						
Chậu cảnh có nước	+						
Hố ga	+						
Máng nước/mái che	+						
Máng nước cho súc vật	+						
Bát kê chân chạn	+						
Lốp xe thải	+	+	+		+	+	
Đồ phế thải có kích thước lớn						+	
Xô, thùng thải bỏ						+	+
Vỏ đồ hộp						+	+
Nơi sinh sản tự nhiên							
Các hốc cây					+		
Các hốc đá					+		

(Ghi chú + là áp dụng)

Việc xử lý dụng cụ chứa nước để làm giảm nguồn sinh sản là biện pháp đơn giản, dễ làm và hiệu quả cao trong phòng, chống véc tơ:

- Xử lý dụng cụ chứa nước:
 - Dụng cụ chứa nước sinh hoạt (chum, vại, bể nước mưa, cây cảnh...): Dùng các biện pháp ngăn ngừa muỗi sinh đẻ (có nắp đậy thật kín, thả cá, *Mesocyclops*...).
 - Lật úp các dụng cụ như xô, chậu, bát, máng nước gia cầm...
- Loại trừ ổ lăng quăng/bọ gậy:
 - Đối với bể kiến, lọ hoa, chậu cây cảnh, đĩa lót chậu cây cảnh, khay nước tủ lạnh hoặc điều hòa nhiệt độ, khay nước quạt hơi nước: Dùng dầu hoặc cho muối vào, thay nước 1 lần/tuần, cọ rửa thành dụng cụ chứa nước để diệt trứng muỗi *Aedes*.
 - Thu dọn, phá hủy các ổ chứa nước tự nhiên hoặc nhân tạo (tấm bạt che, chai, lọ, lu, vò vỡ, vỏ đồ hộp, lốp xe hỏng, vỏ dừa...) cho vào túi rồi chuyển tới nơi thu gom phế thải của địa phương hoặc hủy bỏ bằng chôn, đốt.
 - Các hốc chứa nước tự nhiên (hốc cây, kẽ lá, gốc tre nửa...): Loại bỏ, lấp kín, chọc thủng hoặc làm biến đổi không còn đọng nước.
 - Tại các ổ nước như: Hố ga ngăn mùi trong các công trình đang xây dựng, bể cảnh, lọ hoa... sử dụng các chế phẩm diệt côn trùng, lăng quăng/bọ gậy đã được Bộ Y tế cấp giấy phép đăng ký lưu hành và tuân thủ hướng dẫn trên nhãn sản phẩm.



Hình 15.3. Dụng cụ chứa nước có bọ gậy muỗi *Aedes*

- Chậu hoa, lọ hoa và bát chống kiến là những nơi *Aedes aegypti* hay đẻ trứng nhất. Những dụng cụ này cần được tạo lỗ thoát nước. Hoặc nên cắm hoa vào những lọ có trộn lẫn cát và nước. Nên thay hoa hằng tuần và súc rửa lọ hoa và rễ của cây hoa. Có thể thay thế các lọ hoa thủy tinh, lọ sành bằng những lọ đồng, loại lọ này không thích hợp cho bọ gậy. Đối với bát kê chân chạn, có thể được xử lý bằng muối hoặc bằng dầu hay bằng hóa chất Abate, Sumilar.
- Khay nước của máy làm mát, khay hứng nước của tủ lạnh, quạt mát hơi nước và điều hòa cũng cần được kiểm tra, tháo nước và cọ rửa thường xuyên.

– Quản lý chất thải rắn:

- Trong bối cảnh kiểm soát véc tơ truyền bệnh sốt xuất huyết, “chất thải rắn” chủ yếu đề cập đến các vật dụng không phân hủy sinh học từ rác thải sinh hoạt, cộng đồng và công nghiệp. Việc giảm thiểu lượng chất thải rắn trong môi trường đô thị góp phần đáng kể vào việc giảm thiểu các ổ chứa lăng quăng của *Aedes aegypti*. Việc lưu trữ, thu gom và xử lý chất thải đúng cách là cần thiết để bảo vệ sức khỏe cộng đồng. Nguyên tắc cơ bản “giảm thiểu, tái sử dụng, tái chế” cần được áp dụng triệt để. Các nỗ lực giảm thiểu chất thải rắn cần tập trung vào các vật chứa không sử dụng, hoặc không còn cần thiết, đặc biệt là những vật đã được xác định trong cộng đồng là ổ sinh sản quan trọng của muỗi.
- Các chất thải rắn, như vỏ đồ hộp, chai lọ, xô thùng hoặc bất kỳ vật phế thải nào bỏ xung quanh nhà, cần được thu gom, xử lý phá hủy. Phế liệu ở các nhà máy và các hộ gia đình phải được che đậy khi chưa đem hủy. Cần lật úp các vật dụng trong nhà và ngoài vườn (xô, thùng, bát và các dụng cụ chứa nước tưới cây) để tránh đọng nước mưa. Các phương tiện như xuồng và thuyền nhỏ cũng cần phải tát cạn nước và lật úp khi không sử dụng. Phải nhanh chóng xử lý triệt để các đồ phế thải, kể cả vỏ dừa.



Hình 15.4. Lốp xe ô tô cũ ngoài trời, ổ bọ gây *Aedes*

- Lốp xe cũ là một trong những ổ sinh sản phổ biến của *Aedes*, cần được chú ý đặc biệt ở khu vực đô thị. Các lốp xe cũ cần được che đậy để tránh đọng nước mưa hay xếp gọn, để trong nhà. Nếu đã phát hiện có bọ gây trong các lốp xe, cần thực hiện diệt bọ gây bằng đục lỗ, sử dụng hóa chất diệt bọ gây như Abate hay Sumilar, hoặc cũng có thể dùng dầu nhớt hay muối để bỏ vào lốp xe. Việc thu gom, tái chế, tiêu hủy các lốp xe cũ bỏ ngoài trời là cách làm triệt để nhằm phá hủy nơi sinh sản của muỗi *Aedes*.
- Vệ sinh đường phố: Vệ sinh đường phố thường xuyên giúp loại bỏ các vật chứa đọng nước và làm sạch hệ thống cống rãnh, giảm môi trường sinh sản của muỗi. Điều này không chỉ làm giảm ổ sinh sản của *Aedes*

aegypti mà còn loại bỏ điều kiện phát triển của các loài côn trùng gây hại đô thị khác.

– Cấu trúc công trình xây dựng:

- Trong quá trình quy hoạch và xây dựng công trình cũng như cơ sở hạ tầng đô thị, bao gồm các chương trình cải tạo đô thị, và thông qua các quy định pháp luật, có thể tận dụng cơ hội để giảm thiểu các ổ sinh sản tiềm năng của véc tơ truyền bệnh, bao gồm *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus* và *Anopheles stephensi*.
- Ở các thành phố nơi có công trình xây dựng, hầm của các công trình thường có các bể dự trữ nước lớn, rất phù hợp cho muỗi *Aedes* sinh sản. Các bể này cần được kiểm tra, xử lý bằng thả cá, hoặc sử dụng hóa chất Abate hay Sumilar để diệt bọ gậy muỗi.
- Các máng nước trên mái nhà thường bị tắc cũng trở thành nơi đẻ của muỗi *Aedes*. Vì vậy, cần được thường xuyên kiểm tra, khơi thông để phá hủy nơi sinh sản của muỗi *Aedes*.

2.2.3. Biện pháp hóa học và sinh học chủ động

2.2.3.1. Biện pháp hóa học

Việc sử dụng hóa chất diệt lăng quăng nên được xem là một biện pháp hỗ trợ cho quản lý môi trường và chỉ nên áp dụng đối với các vật chứa không thể loại bỏ hoặc quản lý bằng các phương pháp khác ⁽⁴⁾.

Các phương pháp sử dụng hóa chất diệt côn trùng gần đây bao gồm diệt bọ gậy và phun hóa chất diệt muỗi.

Hóa chất diệt bọ gậy

Hiện nay, hóa chất diệt bọ gậy *Aedes* thường chỉ được khuyến cáo cho các dụng cụ chứa nước không phải là nước sinh hoạt, nước ăn. Biện pháp diệt bọ gậy bằng hóa chất lâu dài khó thực hiện và tốn kém. Vì vậy, biện pháp diệt bọ gậy bằng hóa chất tốt nhất nên áp dụng ở những nơi mà kết quả giám sát số mắc và quần thể véc tơ cho thấy có nguy cơ xuất hiện dịch. Để biện pháp này mang lại hiệu quả tối đa, cần xác định rõ thời gian và địa điểm áp dụng. Ngoài việc sử dụng hóa chất diệt bọ gậy, cần vận động chủ hộ gia đình diệt bọ gậy bằng vệ sinh môi trường ⁽²⁹⁾. Việt Nam đang sử dụng một số loại hoạt chất có tác dụng diệt bọ gậy hoặc ức chế sinh trưởng bao gồm *Temephosz* 1% dạng hạt (như Abate 1SG, Han-tephos 1% SG...) và *Pyriproxyfen* 0,5% (hóa chất hiện lưu hành là Sumilarv 0,5G).

Hóa chất diệt muỗi

Nhờ tiến bộ khoa học kỹ thuật, người ta biết được cơ chế tác động của các chất hóa học, phân tích các thành phần và tổng hợp được các thành phần tương tự. Từ đó một số lượng lớn hóa chất diệt côn trùng đã được tổng hợp. Những nhóm hóa chất chủ yếu được sử dụng bao gồm chlo hữu cơ (DDT, 666, Dieltrin,...), lân hữu cơ (Malathion, Fenthion, Fenitrothion Dursban, Diazinon, Abate, DDVP,...), Carbamat (Propoxur, Bendiocarb,...) và nhóm Pyrethroide tổng hợp (Deltamethrin, Permethrin, Cypermethrin,

ICON, Resmethrin,...). Nhóm Clo hữu cơ gây độc qua tiếp xúc, tồn lưu lâu, trước đây được sử dụng phun tồn lưu diệt muỗi trưởng thành, đặc biệt là *Anopheles*. Nhóm lân hữu cơ tác dụng nhanh, tồn lưu thấp, gây độc hệ thống thần kinh muỗi, thường được phun dưới dạng thể tích cực nhỏ (Ultra Low Volume) để diệt muỗi trưởng thành, tuy nhiên một số loại có thể được phun tồn lưu trong nhà như Fenitrothion hoặc được thả vào nước diệt bọ gây như Temephos. Nhóm Pyrethroide tổng hợp vừa có tác dụng diệt vừa có tác dụng xua, hiệu quả diệt muỗi cao, đặc biệt, độc tính thấp đối với người và động vật nuôi, do vậy được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong các chương trình phòng chống véc tơ truyền bệnh. Ở Việt Nam, hai loại hoá chất Permethrin và Deltamethrin đang được Bộ Y tế cho phép sử dụng trong phòng chống SXHD ⁽³⁰⁾.

Phun hóa chất diệt muỗi chủ động là biện pháp được Bộ Y tế hướng dẫn khi chưa có dịch. Mục đích để chủ động triển khai phun hóa chất diệt muỗi kết hợp với chiến dịch diệt lăng quăng/bọ gây phòng, chống SXHD khi có nguy cơ nhằm ngăn chặn dịch bệnh bùng phát. Hoạt động phun được chỉ định ở những nơi có nguy cơ cao xảy ra dịch và chỉ số mật độ muỗi cao ($\geq 0,5$ con/nhà) hoặc chỉ số lăng quăng/bọ gây cao (Breteau (BI) ≥ 30); riêng khu vực miền Bắc chỉ số mật độ muỗi cao ($\geq 0,5$ con/nhà) hoặc chỉ số bọ gây cao (BI ≥ 20) (Bộ Y tế, 2014). Thời gian triển khai, tiến hành phun sớm khi đúng chỉ định. Kỹ thuật phun là phun không gian thể tích hạt cực nhỏ (Ultra Low Volume - ULV), đây là phương pháp tạo ra những hạt hóa chất nhỏ lơ lửng trong không khí để diệt muỗi trưởng thành và được sử dụng trong phòng chống SXHD ở hầu hết các nước trong khu vực trong nhiều năm qua. Tại Việt Nam, phun mù nóng và phun thể tích cực nhỏ (ULV), khí dung lạnh (cold fog) và sương mù (mists) đang được sử dụng phổ biến ⁽³⁰⁾.

Hóa chất đã được sử dụng rộng rãi để diệt muỗi và các côn trùng trong kiểm soát một số bệnh truyền nhiễm nguy hiểm. Do đó, ở nhiều nước, véc tơ truyền bệnh SXHD đã kháng với các loại hóa chất diệt côn trùng thông thường. Vì vậy, cần tiếp tục đánh giá độ nhạy cảm của muỗi và bọ gây với các hóa chất để đưa ra khuyến cáo về liều lượng phun hiệu quả đối với muỗi truyền bệnh ở các địa phương.

2.2.3.2. Biện pháp sinh học

Biện pháp sinh học là phương pháp sử dụng các tác nhân sinh học để tiêu diệt hoặc ức chế sự phát triển của ấu trùng muỗi một cách tự nhiên và thân thiện với môi trường ⁽⁴⁾.

Một trong những biện pháp phổ biến và hiệu quả là thả cá ăn bọ gây như cá bảy màu, cá lia thia vào các dụng cụ chứa nước sinh hoạt hoặc nước dự trữ. Những loài cá này có khả năng sống trong môi trường nước tĩnh, nước có hàm lượng hữu cơ thấp và có tập tính săn mồi mạnh, đặc biệt đối với ấu trùng muỗi.



Hình 15.5. Cá bảy màu ăn bọ gậy

Ngoài cá, việc sử dụng copepods (nhóm động vật giáp xác nhỏ) để tiêu diệt bọ gậy *Aedes* cũng được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới. Nhiều loài động vật có thể tấn công bọ gậy muỗi như cá, rùa, nòng nọc, rệp nước, thủy tức, bọ cánh cứng, ấu trùng chuồn chuồn... nhưng cá và *Mesocyclops* được áp dụng nhiều nhất vì nguồn cung cấp dễ dàng và duy trì được quần thể lâu dài sau khi phóng thả ^(29, 31).

Vai trò ăn mồi của copepods đã được công bố từ giữa những năm 1930-1950, nhưng chỉ đến năm 1980 mới có đánh giá mang tính khoa học được tiến hành ở Tahiti, Polynesia thuộc Pháp. Tại đây, *Mesocyclops aspericornis* được phát hiện có thể làm giảm 99,3% bọ gậy *Aedes* (*Stegomyia*); 9,7% và 1,9% bọ gậy *Culex quinquefasciatus* và *Toxorhynchites amboinensis* ⁽²⁹⁾.

Ở Queensland, Úc, Brown và cộng sự kết luận 6 trong 7 loài *Mesocyclops* có tại địa phương có khả năng ăn bọ gậy muỗi *Aedes aegypti*; 3 trong 5 loài làm giảm 99-100% *An. farauti* nhưng không có hiệu quả đối với *Culex quinquefasciatus*. Tác giả nhận thấy nhiệt độ pH, hàm lượng oxy, muối và các chất hữu cơ tan trong nước ảnh hưởng tới khả năng sống, ăn bọ gậy của các loài *Mesocyclops* nghiên cứu ⁽³²⁾.



Hình 15.6. *Mesocyclops* ăn bọ gậy *Aedes*

Ở châu Á, một số loài *Mesocyclops* đã được thu thập từ Trung Quốc, Lào, Việt Nam như *M. cf. thermocyclopoides*; *M. cf. pehpeiensis*; *M. guangxiensis*; *M. thermocyclopoides acutus*, một số loài được đánh

giá trong phòng thí nghiệm là có khả năng diệt bọ gây *Aedes aegypti*, *Anopheles farauti* và *Culex quinquefasciatus*. Tại một thực địa nhỏ phóng thả *M. guangxiensis* Ở Trung Quốc, sau 72 giờ mật độ bọ gây *Aedes aegypti*, *Cx. quinquefasciatus* và *An. farauti* giảm từ 82-100%, kết quả này kéo dài sau 11 tuần theo dõi ⁽³²⁾.

Ở Việt Nam, Vũ Sinh Nam và cộng sự đã nghiên cứu và ứng dụng có hiệu quả mô hình cộng đồng sử dụng tác nhân sinh học *Mesocyclops* trong phòng chống SXHD ⁽³³⁾. Mô hình phát triển dựa trên bốn thành tố chính: Đầu tiên là sự kết hợp giữa chiến lược chiều dọc, với đội ngũ cán bộ y tế chuyên trách, và chiến lược chiều ngang, thông qua việc huy động sự tham gia của cộng đồng. Thứ hai, tập trung xác định ổ bọ gây nguồn, tập trung xử lý các vật chứa nước có nhiều bọ gây muỗi. Thứ ba, ứng dụng tác nhân sinh học *Mesocyclops*, loài giáp xác có khả năng tiêu diệt ấu trùng muỗi một cách tự nhiên, hiệu quả và tiết kiệm chi phí. Cuối cùng, việc thành lập và duy trì mạng lưới cộng tác viên y tế, trường học, chỉ đạo của chính quy và sự tham gia của các đoàn thể đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo tính bền vững của mô hình.

Giai đoạn 1 (1998-2003) được triển khai tại miền Bắc, bao gồm các tỉnh Nam Định, Hưng Yên và Hải Phòng. Kết quả cho thấy muỗi *Aedes* đã bị loại trừ hoàn toàn tại 6/9 xã, trong khi 3 xã còn lại ghi nhận mức giảm 98% số lượng muỗi. Mô hình sau đó được mở rộng ra 37 xã với hơn 309.000 dân, trong đó muỗi *Aedes aegypti* bị loại bỏ hoàn toàn ở 32 xã và giảm hơn 90% ở 5 xã còn lại.

Giai đoạn 2 (2000-2003) triển khai tại miền Trung, bao gồm các tỉnh Quảng Nam, Quảng Ngãi và Khánh Hòa. Sau 3 năm thực hiện, quần thể muỗi tại các xã thí điểm giảm từ 98% đến 100%.

Giai đoạn 3 (2004-2007) được áp dụng tại miền Nam, cụ thể là Long An và Hậu Giang. Kết quả cho thấy quần thể muỗi giảm 98% tại các xã can thiệp.

Giai đoạn 4 (2006-2009) mở rộng ra 15 xã thuộc 3 tỉnh Đồng bằng sông Cửu Long. Đặc biệt, sau khi dự án kết thúc hỗ trợ, chính quyền địa phương đã tự chủ về tài chính và duy trì hoạt động diệt bọ gây đều đặn hằng tháng trong suốt 6 năm tiếp theo.

Kết quả thử nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy: Trong vòng 24 tiếng đồng hồ, *Mesocyclops* có thể cắn chết hoặc ăn từ 30-40 bọ gây muỗi *Aedes aegypti*. Ngoài ra *Mesocyclops* cũng rất mắn đẻ, 1 *Mesocyclops* cái mỗi lần đẻ trung bình 25 ấu trùng và lặp lại sau 3 ngày và chỉ 7 ngày sau khi sinh, *Mesocyclops* con đã phát triển thành con trưởng thành. Tác nhân sinh học *Mesocyclops* mang lại nhiều lợi ích, hiệu quả diệt bọ gây muỗi, không gây ô nhiễm môi trường. *Mesocyclops* có thể sống ở nhiều loại dụng cụ chứa nước: từ lu, khạp, giếng đến các chai lọ nhỏ. Đặc biệt, phương pháp này dễ dàng triển khai thông qua hoạt động của cộng tác viên y tế và học sinh. Sử dụng *Mesocyclops* dựa vào cộng đồng đã chứng minh hiệu quả vượt trội trong kiểm soát muỗi *Aedes*. Đặc biệt phù hợp với khu vực nông thôn nơi phổ biến các dụng cụ chứa nước có kích thước lớn

và trung bình. Ưu điểm nổi bật của mô hình là chi phí thấp, chỉ khoảng 1.800 đồng/người/năm, phù hợp với điều kiện kinh tế tại Việt Nam, có khả năng tự duy trì, giúp các địa phương chủ động vận hành mà không phụ thuộc vào nguồn hỗ trợ bên ngoài sau khi được chuyển giao. Những ưu điểm này đã giúp mô hình được khuyến khích mở rộng trong Chương trình Quốc gia phòng chống sốt xuất huyết, đồng thời tạo nền tảng vững chắc cho công tác phòng chống dịch thông qua việc nâng cao nhận thức cộng đồng và tăng cường sự phối hợp giữa chính quyền, y tế và người dân, mở ra triển vọng kiểm soát bền vững dịch bệnh trên toàn quốc.

Bên cạnh các sinh vật ăn ấu trùng, các tác nhân sinh học khác đã và đang được nghiên cứu và áp dụng, bao gồm:

- Nấm: Rất nhiều loài nấm có thể sử dụng để phòng chống véc tơ. Loài có hiệu quả nhất thuộc giống *Coelomyces*. Chúng ký sinh ở muỗi, gây tỉ lệ bọ gây chết rất cao khi bị nhiễm nấm. Bào tử nấm tạo ra sợi nấm phân chia lan rộng khắp cơ thể bọ gây; trong một số thử nghiệm, quan sát thấy tỉ lệ chết của bọ gây tới trên 90%. Tuy vậy, các loài nấm này có chu kỳ sinh học rất phức tạp, đòi hỏi phải có mặt ở một số loài giáp xác [*Crustaceae Ostracode* hoặc *Copepode*]. Hơn nữa, dạng nấm lan truyền ở muỗi, cũng như việc nghiên cứu đánh giá hoạt động của chúng còn gặp nhiều khó khăn.
- Giun tròn: Tất cả giun tròn đang được nghiên cứu áp dụng như những tác nhân phòng chống muỗi và *Simuli* đều thuộc họ *Mermithidae*, trong đó có 3 loài là đối tượng hay được sử dụng, quen thuộc nhất là *Romanomermis culicivorax*. Những kết quả thử nghiệm trên thực địa chứng tỏ rằng muốn có tác dụng phòng chống lâu dài thì *culicivorax* phải được lặp lại nhiều lần sao cho chúng có thể tự nhân lên được. Trong một thử nghiệm ở Mỹ với *Mesomermis fluminalis* để khống chế ấu trùng của *Simulium venustum*, người ta nhận thấy tỉ lệ nhiễm ký sinh trùng trong phòng thí nghiệm không bao giờ vượt quá 80%, hoặc trong tự nhiên tỉ lệ nhiễm ký sinh trùng là 50% thì không có hiệu quả đối với vùng lưu hành *Onchocercose*. Do đó việc khống chế véc tơ dựa trên các loài giun tròn trong thực tế ít có hiệu quả ⁽³⁴⁾.
- Nguyên sinh động vật: Là một nhóm sinh vật đơn bào có khả năng sống ký sinh hoặc cộng sinh trong môi trường nước. Trong kiểm soát véc tơ truyền bệnh, một số loài nguyên sinh động vật đặc biệt là *Lambornella clarki*, đã được nghiên cứu và chứng minh có khả năng diệt ấu trùng muỗi, đặc biệt trong giai đoạn phát triển bọ gây và quăng. *L. clarki* có cơ chế tấn công bằng cách xâm nhập vào cơ thể ấu trùng muỗi, phát triển trong mô và tiêu diệt vật chủ từ bên trong ⁽³⁵⁾. Các nguyên sinh động vật này có thể tồn tại tốt trong môi trường nước tĩnh, nơi thường là ổ sinh sản của muỗi. Việc ứng dụng nguyên sinh động vật trong kiểm soát muỗi là một hướng đi sinh học mới đầy tiềm năng, đặc biệt trong các hệ sinh thái nhạy cảm, nơi không thể sử dụng hóa chất hoặc sinh vật ngoại lai. *L. clarki* có thể hình thành các nang bào tử có khả năng kháng khô hạn và tồn tại trong điều kiện bất lợi, giúp gia tăng khả năng sống sót trong môi trường tự nhiên ⁽³⁶⁾. Ưu điểm của nguyên sinh động

vật là tính đặc hiệu sinh học cao đối với ấu trùng muỗi, ít ảnh hưởng đến các loài thủy sinh khác và khả năng duy trì cân bằng sinh thái nếu được quản lý tốt. Tuy nhiên, thách thức lớn nhất hiện nay là kỹ thuật nuôi cấy, bảo tồn nguồn giống và triển khai đại trà trong cộng đồng. Các nghiên cứu cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác định điều kiện môi trường tối ưu để phát huy hiệu quả kiểm soát sinh học, cũng như chiến lược phối hợp giữa các cơ quan chuyên môn, nhà khoa học và chính quyền địa phương trong triển khai thực tế.

- Vi rút: Là một trong những tác nhân sinh học tiềm năng đang được nghiên cứu và ứng dụng trong kiểm soát véc tơ truyền bệnh, bao gồm muỗi *Aedes aegypti* - trung gian truyền vi rút Dengue, Zika và Chikungunya. Các loại vi rút có thể tác động lên muỗi theo hai hướng chính: Gây bệnh trực tiếp làm suy giảm mật độ quần thể muỗi, hoặc can thiệp vào khả năng truyền mầm bệnh của muỗi. Một số vi rút được quan tâm trong kiểm soát muỗi bao gồm:
 - + Vi rút *Entomopathogenic* (gây bệnh cho côn trùng): Đây là các vi rút có khả năng gây chết hoặc làm yếu muỗi thông qua cơ chế phá vỡ tế bào hoặc ức chế hoạt động sống của muỗi. Vi rút nhóm *Iridoviridae* và *Baculoviridae* đã được thử nghiệm với kết quả cho thấy khả năng làm giảm tỉ lệ sống sót và năng lực sinh sản của muỗi trong điều kiện phòng thí nghiệm.
 - + Vi rút *Densovirus*: Là loại vi rút đặc hiệu đối với muỗi, có khả năng xâm nhập vào cơ thể ấu trùng và muỗi trưởng thành thông qua tiếp xúc hoặc ăn phải. Nghiên cứu cho thấy vi rút *Densovirus* có thể làm ngắn vòng đời, giảm tỉ lệ phát triển từ ấu trùng lên muỗi trưởng thành, đồng thời ức chế khả năng sinh sản. Ưu điểm lớn của vi rút *Densovirus* là không gây ảnh hưởng đến người và các loài sinh vật khác trong hệ sinh thái.

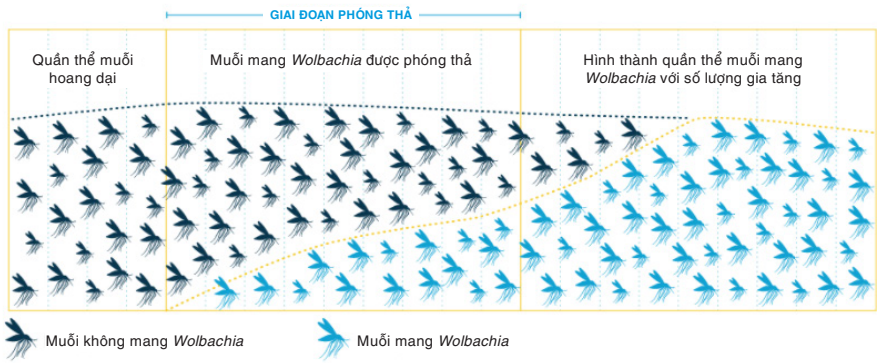
Ứng dụng công nghệ véc tơ vi rút tái tổ hợp: Một số chiến lược đang thử nghiệm việc sử dụng vi rút như tác nhân mang gen chỉnh sửa nhằm ức chế sự phát triển hoặc khả năng truyền mầm bệnh của muỗi. Đây là hướng đi thuộc lĩnh vực kỹ thuật di truyền hiện đại, cần sự kiểm chứng chặt chẽ về an toàn sinh học và đạo đức nghiên cứu.

Dù có nhiều triển vọng, việc sử dụng vi rút trong kiểm soát muỗi vẫn đang ở giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng hoặc thử nghiệm giới hạn. Các rào cản hiện tại bao gồm: Hiệu quả ổn định ngoài thực địa, khả năng lan truyền trong quần thể muỗi và đặc biệt là đánh giá rủi ro sinh thái. Tuy nhiên, trong bối cảnh tình trạng kháng hóa chất diệt côn trùng gia tăng và nhu cầu về các biện pháp thân thiện môi trường, vi rút vẫn là một hướng can thiệp sinh học đáng được theo dõi và đầu tư nghiên cứu.

- Vi khuẩn: Việc sử dụng vi khuẩn, tác nhân gây độc dựa trên các bào tử và độc tố do chúng sinh ra và các đặc điểm đặc trưng của vi khuẩn. Hai loài vi khuẩn sinh nội độc tố, *Bacillus thuringiensis* tít H-14 (Bt.H-14) và *Bacillus sphaericus* (Bs) đã được chứng minh có hiệu quả diệt bọ gây không làm hại môi trường. Vi khuẩn này hoàn toàn vô hại đối với người khi cho vào nước ăn với liều thông thường ⁽²⁹⁾. Ở Việt Nam, nghiên cứu mô tả phòng thí nghiệm và can thiệp cộng đồng nhằm đánh giá

hiệu quả của *Bactivec* (*Bacillus thuringiensis*) diệt bọ gây muỗi truyền bệnh SXHD tại phòng thí nghiệm và trên thực địa nhỏ tỉnh Thanh Hóa từ tháng 07-09/2014 của tác giả Trần Công Tú và cộng sự cho thấy tại phòng thí nghiệm gần 100% bọ gây chết sau 24 giờ với nồng độ *Bactivec* 100 ppm và 1000 ppm. Trên thực địa, *Bactivec* cho hiệu quả diệt bọ gây rất cao, đã làm giảm quần thể bọ gây muỗi SXHD tới 98% ngay sau khi thả *Bactivec* và duy trì hiệu quả sau 12 tuần và *Bactivec* không gây bất kỳ phản ứng phụ đối với người trực tiếp sử dụng nước có thả chế phẩm ⁽³⁷⁾.

Trong những năm gần đây, biện pháp sử dụng tác nhân sinh học là vi khuẩn *Wolbachia* đang được quan tâm và triển khai ở nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Chương trình Muỗi Thế giới (World Mosquito Program) - trước đây được gọi là Chương trình Hướng tới loại trừ sốt xuất huyết đã triển khai tại Việt Nam vào năm 2006 ⁽³⁴⁾.



Hình 15.7. Phóng thả muỗi *Aedes aegypti* mang vi khuẩn *Wolbachia* để thay thế quần thể muỗi *Aedes aegypti* tự nhiên
[<http://www.eliminatedengue.com>]

Muỗi vằn mang vi khuẩn *Wolbachia* được thả ra môi trường tự nhiên, sẽ giao phối với muỗi vằn trong tự nhiên. Theo thời gian, số lượng muỗi vằn mang *Wolbachia* sẽ tăng dần và thay thế quần thể tự nhiên, làm giảm khả năng lây lan vi rút gây bệnh sang người, từ đó hạn chế nguy cơ bùng phát dịch bệnh do muỗi truyền. Kết quả từ thực địa cho thấy: Số mắc SXHD tại các điểm thả muỗi thấp hơn hẳn so với các khu vực xung quanh không thả. Kết quả triển khai ở Yogyakarta, Indonesia cho thấy tỉ lệ mắc SXHD giảm 77% và số ca nhập viện do SXHD giảm 86% ở các khu vực thả muỗi mang vi khuẩn *Wolbachia* so với các khu vực đối chứng không được thả muỗi ⁽³⁴⁾.

Ở Việt Nam, dự án sử dụng *Wolbachia* đã được triển khai ở đảo Trí Nguyên, Nha Trang vào năm 2003 và triển khai ở xã Vĩnh Lương thuộc thành phố Nha Trang năm 2018. Tại các địa bàn thả muỗi mang vi khuẩn *Wolbachia*, số mắc SXHD giảm đáng kể so với các phường, xã khác. Dự án cũng đã mở rộng triển khai ở thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang và thành phố Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương ⁽³⁴⁾.

Sử dụng công nghệ gen: Trong bối cảnh các biện pháp truyền thống như sử dụng hóa chất và diệt lăng quăng gặp nhiều hạn chế, công nghệ gen

hứa hẹn mang lại một bước tiến đột phá, đang được thử nghiệm và ứng dụng tại nhiều quốc gia. Hiện nay, ba hướng can thiệp chính đang được triển khai:

- Ức chế quần thể muỗi thông qua việc phát tán các cá thể mang gen gây chết hoặc tuyệt sinh. Ví dụ điển hình là dòng muỗi OX513A, có khả năng làm giảm mật độ muỗi lên tới 80-90% tại nơi triển khai ⁽³⁸⁾.
- Thay thế quần thể tự nhiên bằng các dòng muỗi không truyền vi rút, thông qua việc đưa vào quần thể các gen làm muỗi mất khả năng truyền vi rút Dengue, hoặc sử dụng vi khuẩn nội bào *Wolbachia* để ức chế vi rút trong cơ thể muỗi ⁽³⁹⁾.
- Kỹ thuật khuếch tán gen nhằm đẩy nhanh sự lan truyền các đặc tính kháng bệnh trong quần thể muỗi, hứa hẹn thay đổi di truyền tự nhiên theo hướng có lợi cho sức khỏe cộng đồng. Công nghệ này đang được thử nghiệm thận trọng do tiềm ẩn rủi ro sinh thái ⁽⁴⁰⁾.

Tuy mang lại nhiều hứa hẹn, các công nghệ này vẫn còn đang trong giai đoạn thí điểm hoặc đánh giá mở rộng. Thách thức bao gồm: kiểm soát sinh thái, rủi ro di truyền, đạo đức sinh học và đặc biệt là sự chấp thuận từ cộng đồng. Do đó, mọi ứng dụng đều cần được đặt trong khuôn khổ quản lý chặt chẽ, có sự phối hợp liên ngành và truyền thông khoa học hiệu quả.

2.2.4. Biện pháp bảo vệ khối cảm nhiễm

Bảo vệ khối cảm nhiễm, tức nhóm người có nguy cơ bị muỗi truyền vi rút là một cấu phần quan trọng nhằm cắt đứt chuỗi lây truyền. Biện pháp này tập trung vào giảm tiếp xúc giữa người và muỗi, đặc biệt trong các khung giờ hoạt động cao điểm của muỗi *Aedes aegypti* (sáng sớm và chiều tối) ⁽²⁶⁾.

Bảo vệ cá nhân: Sử dụng quần áo dài, kem xua muỗi, màn ngủ ban ngày, vợt điện, hương muỗi và các thiết bị bắt muỗi giúp hạn chế muỗi đốt. Ưu tiên lựa chọn sản phẩm được kiểm nghiệm an toàn, đặc biệt với trẻ nhỏ và người cao tuổi ⁽²⁶⁾.

Sử dụng vật liệu tẩm hóa chất diệt muỗi: Màn ngủ, rèm cửa, lưới chống muỗi có thể được tẩm hóa chất nhóm pyrethroid để vừa xua đuổi vừa tiêu diệt muỗi. Ví dụ điển hình là rèm Olyset-Net (tẩm Permethrin), đã được áp dụng tại nhiều quốc gia và thử nghiệm hiệu quả tại Việt Nam ^(33, 41-43).

Ứng dụng các sản phẩm xua muỗi tự nhiên và hóa học: Bao gồm tinh dầu thực vật (sả, bạch đàn...), các hợp chất như DMP, DEP, DEET, hoặc Pomate sả, thường được sử dụng dưới dạng kem, dung dịch, hoặc tẩm vào vải. Nguyên tắc lựa chọn là: không độc, không kích ứng, hiệu quả kéo dài và dễ sử dụng ⁽⁴⁴⁾.

Sử dụng phương tiện hỗ trợ khác: Hương muỗi, thiết bị phát sóng siêu âm, vợt điện diệt muỗi... có thể được dùng bổ trợ trong không gian kín. Tuy nhiên, hiệu quả có thể giảm do khả năng thích nghi của muỗi hoặc hành vi sinh học đặc thù của *Aedes aegypti* ⁽⁴⁵⁾.

Biện pháp bảo vệ khối cảm nhiễm có vai trò thiết yếu không chỉ giúp bảo

vệ cá nhân mà còn góp phần giảm nguồn thức ăn của muỗi, từ đó gián tiếp phá vỡ chuỗi lây truyền vi rút Dengue. Các giải pháp này cần được duy trì thường xuyên và kết hợp đồng bộ với các biện pháp kiểm soát véc tơ và cộng đồng ⁽²⁶⁾.

2.2.5. Giáo dục, truyền thông và huy động cộng đồng

Trong giai đoạn chưa có dịch, việc chủ động truyền thông, giáo dục và huy động cộng đồng đóng vai trò nền tảng trong chiến lược kiểm soát véc tơ. Các hoạt động này nhằm hình thành nhận thức đúng và xây dựng hành vi phòng bệnh bền vững trong cộng đồng ⁽²⁶⁾.

Tăng cường truyền thông thay đổi hành vi: Các thông điệp phòng chống SXHD cần được truyền tải thường xuyên, sáng tạo và phù hợp với từng nhóm đối tượng qua các kênh như loa phát thanh, mạng xã hội, tờ rơi, hội nghị thôn xóm, trường học. Truyền thông nên tập trung vào việc hướng dẫn cách loại bỏ nơi sinh sản của muỗi, sử dụng các biện pháp bảo vệ cá nhân, và nhận diện sớm dấu hiệu bệnh. Tùy theo đối tượng nghe mà phổ biến các thông tin như: Tình hình SXHD trong nước, tại tỉnh hoặc xã về số mắc và chết trong một vài năm gần đây; Triệu chứng của bệnh, sự cần thiết của điều trị kịp thời để giảm tử vong; Nhận biết vòng đời, nơi sinh sản, trú đậu, hoạt động hút máu của muỗi truyền bệnh; Những biện pháp cụ thể, đơn giản mà mỗi người dân có thể tự áp dụng để loại bỏ ổ bọ gây của muỗi truyền bệnh. Định ngày và thời gian thực hiện chiến dịch diệt lăng quăng/bọ gây để phòng, chống SXHD. Truyền thông nâng cao nhận thức người dân về an toàn sử dụng, thải bỏ... đối với chế phẩm diệt côn trùng trong gia dụng và y tế ⁽⁴⁶⁾.

Lồng ghép nội dung phòng chống dịch vào hoạt động thường xuyên của địa phương: Các nội dung truyền thông cần được tích hợp vào các buổi họp tổ dân phố, sinh hoạt chi bộ, các buổi sinh hoạt ngoại khóa trong trường học, và trong chăm sóc ban đầu tại trạm y tế xã. Việc lồng ghép này giúp đảm bảo thông tin lan tỏa liên tục và phù hợp với bối cảnh địa phương ⁽²⁶⁾.

Huy động sự tham gia của toàn dân:

– Đối với cá nhân:

- Vận động từng thành viên gia đình thực hiện các biện pháp thông thường để phòng, chống SXHD bao gồm loại bỏ các ổ lăng quăng/bọ gây, diệt muỗi, bảo vệ cá nhân không bị muỗi đốt.
- Phòng muỗi đốt: Làm lưới chắn muỗi vào nhà. Thường xuyên ngủ màn kể cả ban ngày, đặc biệt là đối với người được xác định mắc bệnh SXHD, mặc quần áo dài nếu có thể, nhất là đối với trẻ nhỏ.
- Xua, diệt muỗi: Sử dụng hương xua muỗi, bình xịt xua, diệt muỗi cầm tay, hun khói bằng đốt vỏ cau, dừa hoặc lá cây. Treo màn tre, rèm tắm hóa chất diệt muỗi ở cửa ra vào, cửa sổ hoặc sử dụng vợt điện...

– Đối với cộng đồng:

- Hoạt động diệt lăng quăng/bọ gây cần sự tham gia tích cực của mỗi hộ gia đình, trách nhiệm đơn đốc, nhắc nhở của chính quyền địa phương và sự tham gia hưởng ứng của tất cả các tổ chức chính trị - xã hội.
- Tổ chức hoạt động diệt lăng quăng/bọ gây thường xuyên tại các khu vực có ổ dịch đang hoạt động và những tháng cao điểm. Tuyên truyền rộng rãi thông qua các phương tiện truyền thông đại chúng, áp phích, tranh tuyên truyền, các cuốn sách nhỏ, mạng lưới cộng tác viên y tế, hoạt động của nhà trường. Đánh giá tình hình dịch và những kết quả tham gia của cộng đồng.
- Truyền thông đến các hộ gia đình và học sinh trong trường học về các biện pháp đơn giản loại trừ nơi sinh sản của véc tơ ở nhà cũng như ở trường học. Tổ chức các cuộc thi tìm hiểu về SXHD, các biện pháp phòng, chống, động viên khen thưởng kịp thời những cá nhân, tập thể có nhiều đóng góp thiết thực.
- Khuyến khích các công ty thương mại, du lịch, doanh nghiệp, tổ chức... với tư cách là nhà tài trợ tham gia vào việc nâng cao cảnh quan và cải thiện môi sinh trong cộng đồng, làm giảm nguồn sinh sản của véc tơ truyền bệnh. Cần cho họ biết rằng, kết quả phòng, chống SXHD sẽ có tác động tốt đến kinh doanh và lợi nhuận của công ty/doanh nghiệp/tổ chức.
- Kết hợp các hoạt động phòng, chống SXHD với các lĩnh vực phát triển dịch vụ cộng đồng khác như: dịch vụ thu gom rác, cung cấp nước sinh hoạt... nhằm làm giảm nơi sinh sản của muỗi vẫn truyền bệnh.
- Xây dựng ý thức phòng bệnh từ gia đình ra cộng đồng: Cần hình thành văn hóa sống sạch, diệt muỗi, diệt bọ gây, che chắn dụng cụ chứa nước ngay tại mỗi hộ gia đình. Mỗi người dân cần được nâng cao ý thức phòng bệnh không chỉ cho bản thân mà còn góp phần bảo vệ sức khỏe cộng đồng ⁽⁴⁶⁾.
- Việc duy trì thường xuyên các hoạt động giáo dục, truyền thông và vận động cộng đồng sẽ tạo nên sự chuẩn bị vững chắc về kiến thức và hành vi, giảm thiểu nguy cơ bùng phát dịch khi có yếu tố thuận lợi xuất hiện ⁽²⁶⁾.

2.2.6. Quản lý, đào tạo lực lượng y tế dự phòng

Công tác quản lý và đào tạo lực lượng y tế dự phòng là nền tảng quan trọng nhằm nâng cao năng lực phản ứng sớm, giám sát và kiểm soát dịch bệnh hiệu quả khi chưa có dịch xảy ra. Chuẩn bị lực lượng y tế dự phòng tốt sẽ giúp đảm bảo tính chủ động, liên tục và phối hợp hiệu quả trong ứng phó dịch ⁽²⁶⁾.

- củng cố hệ thống tổ chức và phân công nhiệm vụ: Cần kiện toàn đội ngũ cán bộ chuyên trách phòng chống dịch tại các tuyến y tế (xã, tỉnh), đồng thời phân công rõ vai trò giữa các đơn vị: Trung tâm Kiểm soát bệnh tật

(CDC), trạm y tế xã/phường và chính quyền địa phương. Việc xác định trách nhiệm cụ thể giúp nâng cao hiệu quả phối hợp liên ngành ⁽⁴⁶⁾.

- Đào tạo và tập huấn thường xuyên: Tổ chức các lớp đào tạo, tập huấn chuyên môn định kỳ về kỹ thuật giám sát véc tơ, chẩn đoán lâm sàng và xét nghiệm Dengue, kỹ năng truyền thông phòng chống dịch và ứng phó khi dịch bùng phát. Đội ngũ y tế cơ sở cần được cập nhật thường xuyên các hướng dẫn kỹ thuật mới theo chuẩn quốc gia và quốc tế ⁽⁴⁾.
- Dự phòng nhân lực và nguồn lực: Xây dựng danh sách đội phản ứng nhanh phòng chống dịch tại mỗi đơn vị y tế, bảo đảm đầy đủ trang thiết bị, vật tư, hóa chất dự trữ và kế hoạch luân chuyển nhân sự khi cần tăng cường cho vùng dịch. Cơ chế điều động linh hoạt giúp ứng phó nhanh và hiệu quả hơn ⁽²⁶⁾.
- Ứng dụng công nghệ và hệ thống thông tin: Triển khai phần mềm giám sát dịch bệnh, cập nhật dữ liệu véc tơ, bệnh nhân và chỉ số dịch tễ nhằm hỗ trợ ra quyết định. Các nền tảng báo cáo trực tuyến giúp tiết kiệm thời gian và nâng cao tính minh bạch trong quản lý ⁽⁴⁶⁾.

Việc đầu tư bài bản vào công tác tổ chức, huấn luyện và bảo đảm nguồn lực cho y tế dự phòng là yếu tố then chốt để chủ động kiểm soát SXHD từ giai đoạn đầu, giảm thiểu thiệt hại về người và kinh tế trong các đợt dịch lớn.

2.2.7. Biện pháp tổng hợp



Hình 15.8. Sơ đồ biện pháp tổng hợp phòng chống SXHD

Trong bối cảnh dịch SXHD có xu hướng lan rộng, việc sử dụng các biện pháp riêng lẻ không còn đủ hiệu quả. Cách tiếp cận tổng hợp, kết hợp các yếu tố xã hội học, sinh học và sinh thái học đang trở thành xu hướng chủ đạo trên toàn cầu nhằm kiểm soát véc tơ một cách bền vững và toàn diện ⁽²⁶⁾.

- Yếu tố xã hội học: Phòng chống muỗi không chỉ là trách nhiệm của ngành y tế mà cần huy động sự tham gia tích cực của cộng đồng. Các

chương trình truyền thông thay đổi hành vi, giáo dục sức khỏe, và tổ chức vận động cộng đồng (như “Ngày Chủ nhật Xanh”) giúp nâng cao nhận thức, tạo thói quen chủ động loại bỏ nơi sinh sản của muỗi và phối hợp với các hoạt động của chính quyền địa phương ⁽²⁶⁾.

- Yếu tố sinh học: Kết hợp các biện pháp sinh học như sử dụng cá ăn bọ gậy, *Mesocyclops*, vi khuẩn *Wolbachia*, vi rút *Densovirus*, hoặc các tác nhân sinh học khác góp phần kiểm soát ấu trùng muỗi một cách thân thiện với môi trường, giảm phụ thuộc vào hóa chất. Các biện pháp này cần được lồng ghép linh hoạt vào chương trình giám sát dịch tễ và can thiệp chủ động ⁽²⁶⁾.
- Yếu tố sinh thái học: Quản lý môi trường đóng vai trò nền tảng trong việc giảm nơi sinh sản của muỗi. Bảo vệ hệ sinh thái tự nhiên, xử lý chất thải đúng cách, cải tạo hệ thống thoát nước và quy hoạch đô thị theo hướng thân thiện với sức khỏe là các giải pháp lâu dài giúp duy trì mật độ muỗi ở mức thấp ⁽²⁶⁾.

Biện pháp tổng hợp không chỉ mang lại hiệu quả cao hơn khi áp dụng riêng lẻ từng biện pháp, mà còn giúp tối ưu hóa nguồn lực, tăng cường tính cộng đồng và giảm thiểu tác động tiêu cực đến môi trường. Cách tiếp cận này hiện đang được khuyến nghị bởi Tổ chức Y tế Thế giới trong chương trình kiểm soát véc tơ tổng hợp (IVM-Integrated Vector Management), như một giải pháp thiết thực cho các quốc gia đang chịu ảnh hưởng nặng bởi dịch SXHD ⁽²⁶⁾.

2.3. Các biện pháp kiểm soát véc tơ khi có dịch xảy ra

Khi dịch sốt xuất huyết bùng phát, việc triển khai các biện pháp kiểm soát véc tơ một cách khẩn cấp, quyết liệt và đồng bộ có vai trò thiết yếu nhằm cắt đứt chuỗi lây truyền và hạn chế tối đa số ca mắc mới ⁽⁴⁾.

- Tăng cường diệt muỗi trưởng thành: Phun hóa chất diệt muỗi (ULV - Ultra Low Volume) tại vùng có dịch được coi là biện pháp can thiệp nhanh. Sử dụng hóa chất diệt muỗi thuộc danh mục đã được đăng ký lưu hành tại Việt Nam bởi cơ quan có thẩm quyền. Liều lượng, cách sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Máy phun được sử dụng trong phòng, chống SXHD là máy phun hạt có kích thước cực nhỏ ($< 30 \mu\text{m}$).
- Loại bỏ ổ bọ gậy triệt để và liên tục: Cần huy động lực lượng liên ngành (y tế, chính quyền, đoàn thể) tổ chức chiến dịch diệt lăng quăng ít nhất 1-2 lần/tuần trong suốt thời gian dịch. Cần thành lập các Tổ “Phòng, chống sốt xuất huyết cộng đồng” hay gọi tắt là “Tổ SXH cộng đồng” để huy động, hướng dẫn người dân tham gia diệt lăng quăng/bọ gậy, diệt muỗi tại các hộ gia đình. Hằng tuần, thành viên tổ SXH cộng đồng đến từng hộ gia đình được phân công để thực hiện nhiệm vụ. Việc kiểm tra phát hiện và xử lý ổ bọ gậy tại hộ gia đình, cơ sở công cộng và các công trình xây dựng phải được thực hiện thường xuyên, có giám sát và xử lý nghiêm nơi vi phạm ⁽⁴⁶⁾.

Cách thức thực hiện tổ chức chiến dịch lăng quăng/bọ gậy:

- Đơn vị y tế địa phương tham mưu chính quyền các cấp xây dựng kế hoạch chiến dịch diệt lăng quăng/bọ gậy tại cộng đồng.
- Ban Chỉ đạo chống dịch xã/phường tổ chức triển khai chiến dịch diệt lăng quăng/bọ gậy tại cộng đồng với sự tham gia của các ban, ngành, đoàn thể và tổ SXH cộng đồng cùng toàn thể nhân dân.

Nội dung hoạt động:

- Tuyên truyền, hướng dẫn nâng cao nhận thức của người dân về các biện pháp diệt lăng quăng/bọ gậy.
- Đậy thật kín các dụng cụ chứa nước để ngăn không cho muỗi bay vào đẻ trứng.
- Thả cá hoặc các tác nhân sinh học khác trong dụng cụ chứa nước.
- Lật úp các vật dụng chứa nước nhỏ như xô, chậu, bát, máng nước gia cầm...
- Thu dọn rác, kể cả dụng cụ chứa nước tự nhiên, nhân tạo (chai, lọ, lu, vò vỡ, vỏ đồ hộp, lốp xe hỏng, vỏ dừa...) rồi chuyển tới nơi thu gom phế thải của địa phương hoặc hủy bỏ bằng chôn, đốt.
- Lọc/lược nước loại bỏ lăng quăng/bọ gậy.
- Đối với bể kiến, lọ hoa, chậu cây cảnh, khay nước tủ lạnh, điều hòa, khay nước quạt hơi nước: Cho dầu hoặc muối vào để ngăn lăng quăng/bọ gậy phát triển; cọ rửa bằng bàn chải thành dụng cụ chứa nước sử dụng thường xuyên để diệt trứng muỗi bám trên bề mặt.
- Xử lý bằng hóa chất, chế phẩm diệt lăng quăng/bọ gậy ở những nơi đọng nước như: hồ ga thoát nước, hốc cây, kẽ lá cây, bể cảnh và các ổ đọng nước khác.
- Giám sát véc tơ và đánh giá hiệu quả can thiệp: Theo dõi mật độ muỗi và chỉ số bọ gậy (BI, CSNBG, DCCNBG) tại các điểm trọng yếu giúp đánh giá mức độ lây lan và điều chỉnh các hoạt động phòng chống dịch kịp thời. Dữ liệu giám sát véc tơ cần được cập nhật nhanh chóng để định hướng can thiệp hiệu quả ⁽²⁶⁾.
- Tăng cường truyền thông trong vùng dịch: Truyền thông phải chuyển sang hình thức khẩn cấp, tập trung vào việc hướng dẫn người dân xử lý ngay các ổ bọ gậy trong hộ gia đình, phối hợp thực hiện phun hóa chất, và tự bảo vệ cá nhân khỏi muỗi đốt. Huy động các lực lượng tại chỗ như đoàn thể, tổ dân phố hỗ trợ tuyên truyền và giám sát ⁽⁴⁾.
- Phối hợp liên ngành và phản ứng nhanh: Kích hoạt Ban chỉ đạo phòng chống dịch tại các cấp, tăng cường vai trò kiểm tra, đôn đốc của chính quyền địa phương. Cần bảo đảm đủ nhân lực, phương tiện, hóa chất, kinh phí và truyền thông để đáp ứng yêu cầu phòng chống dịch trong thời gian ngắn ⁽⁴⁶⁾.
- Việc kiểm soát véc tơ trong thời kỳ có dịch cần được thực hiện tức thời, quyết liệt, có giám sát và đánh giá hiệu quả. Cần kết hợp giữa can thiệp

kỹ thuật với huy động cộng đồng, điều hành chặt chẽ và ứng phó linh hoạt theo tình hình dịch.

2.4. Huy động cộng đồng và xã hội hóa phòng chống véc tơ truyền bệnh

Huy động cộng đồng được xem là nền tảng bền vững trong phòng chống SXHD, do đặc điểm muỗi *Aedes* sống và sinh sản chủ yếu trong hộ gia đình. Kinh nghiệm thực tế tại nhiều quốc gia cho thấy, các mô hình can thiệp “từ trên xuống” hay “từ dưới lên” nếu thực hiện đơn lẻ đều thiếu tính bền vững. Mô hình từ trên xuống, dựa vào ngân sách nhà nước như ở Singapore, tuy có hiệu quả ngắn hạn nhưng khó duy trì khi thiếu nguồn lực. Trong khi đó, mô hình từ dưới lên, đặt trọng tâm vào thay đổi hành vi người dân, lại đối mặt với hạn chế về sự tham gia tự nguyện, do tâm lý coi phòng bệnh là trách nhiệm của ngành y tế.

Tại Việt Nam, đã có nhiều thành công trong huy động cộng đồng ở cấp xã/phường thông qua hệ thống cộng tác viên y tế và chương trình truyền thông thay đổi hành vi. Tuy nhiên, khi mở rộng quy mô lên cấp tỉnh, việc duy trì và điều hành các hoạt động cộng đồng gặp nhiều khó khăn do thiếu kinh phí và nhân lực. Từ năm 1999 đến 2020, Dự án mục tiêu Phòng, chống SXHD đã tích hợp hợp phần cộng đồng nhằm khống chế số mắc và không để dịch bùng phát. Dù đạt được những kết quả nhất định, đặc biệt tại các đô thị lớn như Hà Nội, chương trình này gặp khó khăn trong việc duy trì bền vững kể từ khi nguồn tài chính bị cắt giảm sau năm 2015.

Trong bối cảnh hiện nay, các yếu tố như biến đổi khí hậu, di cư, đô thị hóa đã làm thay đổi hệ sinh thái, từ đó gia tăng nguy cơ bùng phát các bệnh do véc tơ truyền như SXHD, Zika, Chikungunya. Bên cạnh đó, cơ chế thị trường và sự đa dạng hóa dịch vụ y tế (như hệ thống tiêm chủng tư nhân) cũng làm thay đổi nhận thức và hành vi của người dân. Tuy nhiên, với các bệnh do véc tơ truyền, tác động không xảy ra tức thì, nên việc thu hút sự tham gia chủ động, thường xuyên từ cộng đồng là một thách thức lớn.

Câu hỏi đặt ra hiện nay là: Làm thế nào để duy trì các hoạt động kiểm soát véc tơ tại hộ gia đình khi không còn các chương trình mục tiêu quốc gia? Câu trả lời vẫn là huy động cộng đồng, nhưng cần chuyển hướng theo xu thế xã hội hóa, với sự tham gia tích cực của người dân, chính quyền, các ban ngành và cả khu vực tư nhân. Nhiều quốc gia như Mỹ, Nhật Bản, Úc, Singapore đã triển khai mô hình công - tư kết hợp trong công tác phòng chống các bệnh do véc tơ truyền. Trong bối cảnh đó, cần thiết xây dựng các mô hình huy động cộng đồng linh hoạt, có sự tham gia của chính quyền địa phương, ngành y tế và khối tư nhân nhằm tạo ra hệ thống phòng chống SXHD hiệu quả, bền vững và thích ứng với chuyển động của xã hội hiện đại.

2.4.1. Huy động cộng đồng phòng chống véc tơ từ các dự án nghiên cứu

Giai đoạn 1995 - 2015, thời kỳ này, Việt Nam còn trong danh sách nước nghèo nên được quốc tế trợ giúp trong các chương trình y tế nhân đạo. Việt Nam đã có một số dự án nghiên cứu lớn, nổi bật trong đó là dự án cộng đồng ứng dụng *Mesocyclops* tại Việt Nam:

- Nghiên cứu trên thực địa nhỏ do Tổ chức Y tế Thế giới tài trợ (1993 - 1994).
- Áp dụng mô hình cộng đồng sử dụng *Mesocyclops* trên quy mô xã tại tỉnh Hà Tây cũ (1994 - 1995).
- Mở rộng mô hình sang các xã lân cận thuộc tỉnh Hà Tây, 3 tỉnh miền Trung và 1 tỉnh miền Nam do Ủy ban Y tế Hà Lan - Việt Nam MCNV tài trợ (1995 - 1997).
- Dự án sử dụng *Mesocyclops* với sự tham gia cộng đồng tại 3 tỉnh miền Bắc Việt Nam do chính phủ Úc tài trợ (Giai đoạn I: 1998 - 2000).
- Mở rộng phạm vi áp dụng tại 3 tỉnh miền Trung: Quảng Nam, Quảng Ngãi, Khánh Hòa (Giai đoạn II: 2000 - 2002).
- Tiếp tục mở rộng phạm vi áp dụng tại 2 tỉnh miền Nam: Long An cũ và Hậu Giang cũ (Giai đoạn III: 2003 - 2005).
- Mở rộng áp dụng mô hình thử nghiệm tại Campuchia (2002 - 2005).
- Kết hợp mô hình phòng chống với dự án cung cấp nước sạch nông thôn tại Đồng bằng sông Cửu Long (2005 - 2010).
- Tiếp tục mở rộng áp dụng mô hình nêu trên để phòng chống véc tơ truyền SXHD và Chikungunya tại thực địa tỉnh Nam Định cũ do Pháp tài trợ (2008 - 2010).
- Phối hợp *Mesocyclops* với rèm tấm hóa chất diệt muỗi tại một tỉnh Đồng bằng sông Cửu Long (Long An cũ) do WHO - TDR tài trợ (2008 - 2011).

Với xu hướng toàn cầu hóa và sự tương tác phức tạp giữa các vấn đề môi trường, kinh tế, xã hội, sức khỏe, biến đổi khí hậu,... cách tiếp cận sinh thái sức khỏe (ecohealth) ngày càng được chú trọng. Các nhà nghiên cứu và hoạch định chính sách ngày càng đánh giá cao nghiên cứu sinh thái sức khỏe với cách tiếp cận liên ngành, có sự hợp tác chặt chẽ giữa các nhà nghiên cứu với các bên liên quan và sự chủ động tham gia của cộng đồng bị tác động. Đảo Cát Bà của Việt Nam được chọn là một trong sáu điểm du lịch nổi tiếng tại 6 quốc gia Đông Nam Á tham gia vào dự án sử dụng phân tích liên ngành để hiểu rõ hơn về sinh học, hệ sinh thái và các yếu tố xã hội liên quan đến SXHD, qua đó phát triển và đánh giá các biện pháp quản lý liên ngành lấy hệ sinh thái và cộng đồng làm trung tâm hướng tới việc giảm môi trường sống của véc tơ truyền SXHD. Sau 2 năm thực hiện, chương trình cộng đồng này đã làm giảm 97,8% đến 100% quần thể muỗi *Aedes aegypti* so với trước can thiệp. Kiến thức, thái độ, hành vi của người dân tăng so với trước can thiệp. Phương pháp phòng chống SXHD với cách tiếp cận sinh thái sức khỏe được người dân chấp nhận và chính quyền hưởng ứng. Hiệu quả can thiệp tăng từ 9,6% đến 59,1%, không ghi nhận ca mắc SXHD sau 2 năm áp dụng tại khu vực can thiệp ⁽⁴⁷⁾.

2.4.2. Huy động cộng đồng phòng chống véc tơ SXHD trong dự án mục tiêu quốc gia

Dự án mục tiêu phòng, chống bệnh SXHD được khởi động từ năm 1999 với hợp phần chương trình cộng đồng xây dựng và duy trì hệ thống cộng

tác viên hỗ trợ các hoạt động phòng chống SXHD tại cộng đồng đến từng hộ gia đình, chính quyền chỉ đạo và y tế phụ trách chuyên môn. Trong 22 năm 1999 - 2020, Việt Nam đã duy trì hoạt động của dự án này với mục tiêu khống chế số mắc, giảm tỉ lệ chết và không để dịch bùng phát ⁽⁴¹⁾. Mặc dù đã có nhiều cố gắng nhưng tình hình SXHD vẫn diễn biến phức tạp, đặc biệt là các tỉnh/thành phố ở khu vực miền Trung và miền Nam. Hợp phần huy động cộng đồng trong dự án này cũng đã bị cắt giảm do thiếu nguồn lực về tài chính từ năm 2015, mặc dù một số địa phương như Hà Nội rất muốn duy trì vì không thể khống chế SXHD nếu hoạt động diệt bọ gây/lăng quăng không được thực hiện triệt để, hiệu quả ở từng hộ gia đình. Nguồn tài chính của hoạt động này từ ngân sách nhà nước nên không đủ cung ứng cho một hệ thống rộng khắp trên cả nước theo cơ chế bao cấp. Hơn thế, nếu ngân sách hàng năm của chương trình là 100 tỷ đồng thì số tiền chi cho mỗi người dân chỉ là 1 nghìn đồng cho cả hệ thống y tế từ Trung ương tới xã/phường và tổ dân phố nên không thể duy trì hoạt động cộng đồng trên diện rộng. Vì vậy cần xã hội hóa công tác này để từng địa phương, từng nhóm đối tượng và từng gia đình chủ động lựa chọn phương thức phù hợp để bảo vệ cho gia đình mình, cho cộng đồng bằng nguồn lực của chính mình.

2.4.3. Xã hội hóa công tác phòng chống véc tơ truyền bệnh: từ yêu cầu thực tiễn đến xu hướng tất yếu

Trong bối cảnh Việt Nam đã chuyển sang cơ chế thị trường định hướng xã hội chủ nghĩa và thoát khỏi tình trạng nghèo đói, các chương trình y tế công cộng sử dụng ngân sách nhà nước cũng cần thích ứng theo hướng hạch toán và hiệu quả. Việc huy động cộng đồng trở thành điều kiện bắt buộc để duy trì các chương trình dựa vào nội lực. Tuy nhiên, tâm lý ỷ lại vào y tế và thói quen bao cấp kéo dài khiến người dân chưa chủ động trong việc tự bảo vệ sức khỏe. Nhiều hộ gia đình dù nhận thức rõ nguy cơ nhưng vẫn không thể kiểm soát tốt muỗi và bọ gây tại nhà, do ảnh hưởng từ điều kiện hạ tầng và hành vi cộng đồng.

Khái niệm “xã hội hóa” hiện đã được mở rộng đến hầu hết các lĩnh vực, bao gồm cả y tế dự phòng. Tuy nhiên, nhiều chương trình y tế vẫn mang nặng tính bao cấp, làm hạn chế vai trò chủ động của người dân và khu vực tư nhân. Sự phát triển của nền kinh tế đa thành phần đã tạo điều kiện cho các công ty tư nhân tham gia vào lĩnh vực sản xuất, cung ứng và triển khai dịch vụ phòng trừ sinh vật gây hại. Hàng loạt doanh nghiệp nội địa và quốc tế đã cung cấp các sản phẩm và dịch vụ chất lượng cao, góp phần chia sẻ gánh nặng với ngành y tế và tập trung nguồn lực cho các vùng khó khăn.

Từ góc nhìn cộng đồng, ngày càng nhiều hộ gia đình và cơ sở kinh doanh như khách sạn, nhà hàng, spa đã chủ động thuê dịch vụ phòng trừ véc tơ truyền bệnh. Nhu cầu này tăng mạnh trong và sau đại dịch COVID-19, nhất là với dịch vụ khử khuẩn. Điều này khẳng định tính khả thi của việc xã hội hóa công tác phòng chống dịch, cả về phía cung và cầu ⁽⁴¹⁾.

3. Các thách thức, khó khăn trong hoạt động giám sát và kiểm soát véc tơ

Hoạt động giám sát và kiểm soát véc tơ truyền bệnh SXHD hiện nay đối mặt với nhiều thách thức trên toàn cầu, đặc biệt tại các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình. Những khó khăn này ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả dự báo, phòng ngừa và ứng phó dịch bệnh.

3.1. Giám sát véc tơ

Mặc dù đã có nhiều phương pháp, công cụ giám sát véc tơ hiện đại và mang lại kết quả rất tốt, song hoạt động giám sát véc tơ truyền bệnh SXHD vẫn gặp phải nhiều trở ngại:

- Thiếu hụt nguồn lực tài chính: Thiếu hụt nguồn tài chính dành cho y tế công cộng, khiến cho các chương trình giám sát véc tơ không thể duy trì thường xuyên, nhất là tại các khu vực vùng sâu vùng xa, nơi điều kiện triển khai còn hạn chế ⁽⁴⁸⁾.
- Hạn chế thiết bị và công nghệ: Thiết bị và công nghệ phục vụ giám sát cũng là rào cản đáng kể. Mặc dù nhiều công cụ hiện đại như bẫy BG-Sentinel, bẫy GAT hay máy hút backpack đã chứng minh hiệu quả cao trong nghiên cứu, song chi phí đầu tư và vận hành đắt đỏ đã hạn chế khả năng triển khai rộng rãi tại thực địa ⁽⁴⁹⁾.
- Thiếu nhân lực chuyên môn: Việc thiếu hụt nhân lực có chuyên môn về côn trùng y học dẫn đến khó khăn trong thu thập, định danh và phân tích mẫu muỗi. Công tác xét nghiệm phân tử để phát hiện vi rút trong muỗi cũng cần phòng xét nghiệm đạt chuẩn và kỹ thuật viên được đào tạo bài bản ⁽⁵⁰⁾.
- Quản lý và chia sẻ dữ liệu còn yếu: Ở nhiều nơi, dữ liệu vẫn còn phân tán, thiếu chuẩn hóa và chưa được kết nối với hệ thống giám sát ca bệnh, làm giảm hiệu quả của các hệ thống cảnh báo sớm và phân tích nguy cơ ⁽²⁶⁾.

3.2. Kiểm soát véc tơ

Hoạt động kiểm soát véc tơ cũng đối mặt với nhiều thách thức:

- Kháng hóa chất diệt muỗi: Kiểm soát véc tơ bằng hóa chất là một biện pháp quan trọng, nhưng đang bị giảm hiệu quả bởi sự xuất hiện của tình trạng kháng hóa chất ⁽⁵¹⁾.
- Thích nghi sinh thái của muỗi: *Aedes aegypti* có khả năng thích nghi với môi trường khiến chúng có khả năng phục hồi cao hoặc có khả năng nhanh chóng trở lại số lượng ban đầu sau những xáo trộn do hiện tượng tự nhiên hoặc sự can thiệp của con người ⁽⁵²⁾.
- Thiếu sự phối hợp của cộng đồng: Các chương trình kiểm soát dựa vào cộng đồng phụ thuộc lớn vào ý thức người dân, nhưng vẫn còn những rào cản đối với việc thực hiện sự tham gia của cộng đồng hiệu quả như thiếu sự quan tâm của ngành y tế, của chính quyền địa phương, thiếu nhận thức và sự sẵn sàng từ cộng đồng,... ⁽⁵³⁾.

Ngoài ra, những thách thức mới như biến đổi khí hậu (làm thay đổi vùng phân bố véc tơ), đô thị hóa không kiểm soát (gia tăng ổ bọ gây) và áp lực di dân, du lịch, hạn chế trong ứng dụng công nghệ mới cũng đặt ra những thách thức trong năng lực giám sát và kiểm soát véc tơ phòng SXHD.

Tài liệu tham khảo

1. Heymann DL. Dengue Fever. Control of Communicable Diseases Manual. 18 ed: American Public Health Association; 2004.
2. Higa Y, Yen NT, Kawada H, Son TH, Hoa NT, Takagi M. Geographic distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* collected from used tires in Vietnam. J Am Mosq Control Assoc. 2010;26(1):1-9.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh sốt xuất huyết dengue. Hà Nội 2014.
4. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
5. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue, Quyết định số 3705/QĐ-BYT. Hà Nội, 2019.
6. US-CDC. Surveillance and Control of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the United States. 2017.
7. WHO. Manual for monitoring insecticide resistance in mosquito vectors and selecting appropriate interventions. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/351379>.
8. Achee NL, Grieco JP, Vatandoost H, Seixas G, Pinto J, Ching-Ng L, et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(1):e0006822.
9. Hemingway J, Ranson H. Insecticide resistance in insect vectors of human disease. Annu Rev Entomol. 2000;45:371-91.
10. (IRAC) IRAC. Mode of Action Classification Scheme. Version 10.2. 2022.
11. Zulfa R, Lo WC, Cheng PC, Martini M, Chuang TW. Updating the Insecticide Resistance Status of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis. 2022;7(10).
12. Rahman RU, Cosme LV, Costa MM, Carrara L, Lima JBP, Martins AJ. Insecticide resistance and genetic structure of *Aedes aegypti* populations from Rio de Janeiro State, Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(2):e0008492.
13. Valle D, Bellinato DF, Viana-Medeiros PF, Lima JBP, Martins Junior AJ. Resistance to temephos and deltamethrin in *Aedes aegypti* from Brazil between 1985 and 2017. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2019;114:e180544.
14. (INS) INdS. Informe técnico de vigilancia de la resistencia a insecticidas de uso en salud pública en Colombia - Periodo epidemiológico. Colombia, 2022.
15. Maestre-Serrano R, Florez-Rivadeneira Z, Castro-Camacho JM, Soto-Arenilla E, Gomez-Camargo D, Pareja-Loaiza P, et al. Spatial Distribution of Pyrethroid Resistance and kdr Mutations in *Aedes aegypti* from La Guajira, Colombia. Insects. 2022;14(1).
16. Medeiros AS, Costa DMP, Branco MSD, Sousa DMC, Monteiro JD, Galvao SPM, et al. Dengue virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in urban areas in the state of Rio Grande do Norte, Brazil: Importance of virological and entomological surveillance. PLoS One. 2018;13(3):e0194108.
17. Gubler D, Ooi EE, Vasudevan S, Farrar J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Second edition 2014. 1-606 p.
18. WHO. SAGE working group on dengue vaccines and the WHO secretariat. Background paper on dengue vaccines; 2023.
19. Maneerattanasak S, Ngamprasertchai T, Tun YM, Ruenroengbun N, Auewarakul P, Boonnak K. Prevalence of dengue, Zika, and chikungunya virus infections among mosquitoes in Asia: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2024;148:107226.
20. PAHO. Epidemiological Update for Dengue, Chikungunya and Zika in 2022. 2022.

21. Rahayu A, Saraswati U, Supriyati E, Kumalawati DA, Hermantara R, Rovik A, et al. Prevalence and Distribution of Dengue Virus in *Aedes aegypti* in Yogyakarta City before Deployment of Wolbachia Infected *Aedes aegypti*. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10).
22. WHO. Epidemiological Bulletin. In: Region WS-EA, editor. 2025.
23. Huy LH. Tỷ lệ nhiễm vi rút Dengue và Zika trên muỗi *Aedes* ở Aegypti khu vực phía Nam Việt Nam. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2017;27(11).
24. Nhứt ĐQ, Bình NTH, Đông NT, Phú BT, Thúc TC, Hiếu NX, et al. Xác định thành phần loài và vi rút Dengue trên muỗi *Aedes* tại ổ dịch khu vực miền Trung Việt Nam, 2018 - 2020. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2022;32(2 Phụ bản).
25. Mohd Salleh SN, Che Dom N, Ab Rahim S, Mohamed E, Haron N, Rambely AS, et al. Dengue Vector Control Approaches: Existing Options and the Way Forward. *Journal of Sustainability Science and Management*. 2022;17(12):227-38.
26. WHO. Handbook for clinical management of Dengue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
27. Mahmud MAF, Abdul Motalip MH, Lodz NA, Muhammad EN, Yoep N, Hashim MH, et al. Environmental management for dengue control: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(5):e026101.
28. Agyemang-Badu SY, Awuah E, Oduro-Kwarteng S, Dzamesi JYW, Dom NC, Kanno GG. Environmental Management and Sanitation as a Malaria Vector Control Strategy: A Qualitative Cross-Sectional Study Among Stakeholders, Sunyani Municipality, Ghana. *Environ Health Insights*. 2023;17:11786302221146890.
29. Tổ chức Y tế Thế giới. Tài liệu hướng dẫn phòng chống Sốt Dengue và Sốt xuất huyết Dengue. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2001.
30. Trang VPN. Tài liệu tập huấn hướng dẫn phun hóa chất khu vực miền Trung, Nha Trang. 2018.
31. WHO. The dengue strategic plan for the Asia Pacific Region 2008-2015. Manila: World Health Organization South-East Asia Region and Western Pacific Region; 2005.
32. Kay BH, Nam VS, Tien TV, Yen NT, Phong TV, Diep VT, et al. Control of aedes vectors of dengue in three provinces of Vietnam by use of Mesocyclops (Copepoda) and community-based methods validated by entomologic, clinical, and serological surveillance. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(1):40-8.
33. Vũ Sinh Nam, Phan Trọng Lân, Tú TC. Đánh giá hiệu quả mô hình phòng chống chủ động vec tơ sốt xuất huyết bằng rèm tẩm hóa chất và sử dụng tác nhân sinh học Mesocyclops trong cộng đồng tại thực địa tỉnh Long An. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2011;135(2):47-58.
34. University M. World Mosquito Program [15]. Available from: <https://www.worldmosquitoprogram.org>.
35. Egerter DE, Anderson JR, Washburn JO. Dispersal of the parasitic ciliate *Lambornella clarki*: implications for ciliates in the biological control of mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(19):7335-9.
36. Mercer DR, Washburn JO, Anderson JR. Vertical oviposition and *Lambornella clarki* (Ciliophora: Tetrahymenidae) dispersal by *Aedes sierrensis* (Diptera: Culicidae) in California. *J Vector Ecol*. 2010;35(1):20-7.
37. Trần Chí Cường, Trần Vũ Phong, Trần Công Tú, Nguyễn Văn Soái, Trần Hải Sơn, Hà Đình Ngự, et al. Đánh giá tác dụng diệt bọ gây muỗi truyền bệnh sốt xuất huyết của chế phẩm Bactivec (*Bacillus thuringiensis*) tại phòng thí nghiệm và trên thực địa nhỏ, Thanh Hóa năm 2014. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2015;8(168).
38. Harris AF, McKemey AR, Nimmo D, Curtis Z, Black I, Morgan SA, et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol*. 2012;30(9):828-30.
39. Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Hurst TP, Retzki K, Brown-Kenyon J, et al. Establishment of wMel Wolbachia in *Aedes aegypti* mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. *Gates Open Res*. 2019;3:1547.
40. Gantz VM, Bier E. Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for

converting heterozygous to homozygous mutations. *Science*. 2015;348(6233):442-4.

41. Vũ Sinh Nam, Trần Vũ Phong, Nguyễn Trần Hiếu. Hiệu quả phòng chống sốt Dengue, sốt xuất huyết Dengue với chiến dịch tham gia của cộng đồng. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2004;6(114):32-8.
42. Vanlerberghe V, Villegas E, Oviedo M, Baly A, Lenhart A, McCall PJ, et al. Evaluation of the Effectiveness of Insecticide Treated Materials for Household Level Dengue Vector Control. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2011;5(3):e994.
43. WHO. Report of the WHO Consultation on Integrated Vector Management (IVM). Geneva, Switzerland; 2007 1-4 May 2007.
44. Mapossa AB, Focke WW, Tewo RK, Androsch R, Kruger T. Mosquito-repellent controlled-release formulations for fighting infectious diseases. *Malar J*. 2021;20(1):165.
45. Achee N, Masuoka P, Smith P, Martin N, Chareonviriyaphap T, Polsomboon S, et al. Identifying the effective concentration for spatial repellency of the dengue vector *Aedes aegypti*. *Parasit Vectors*. 2012;5:300.
46. Bộ Y tế. Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh sốt xuất huyết dengue (Ban hành kèm theo Quyết định số 3711/QĐ-BYT ngày 19/9/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế). 2014.
47. Trần Vũ Phong, Trần Công Tú, Nam VS. Xác định các yếu tố sinh học - sinh thái - xã hội biến đổi liên quan đến du lịch và sốt xuất huyết Dengue tại đảo Cát Bà, Hải Phòng, 2013. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2013;11(147):113-9.
48. WHO. Vector-borne diseases: World Health Organization; 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>].
49. Prevention CfDCa. Guidelines for *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* Surveillance. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
50. Wilson AL, Courtenay O, Kelly-Hope LA, Scott TW, Takken W, Torr SJ, et al. The importance of vector control for the control and elimination of vector-borne diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(1):e0007831.
51. Moyes CL, Vontas J, Martins AJ, Ng LC, Koo SY, Dufour I, et al. Contemporary status of insecticide resistance in the major *Aedes* vectors of arboviruses infecting humans. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005625.
52. J. Kweka E, Baraka V, Mathias L, Mwang'onde B, Baraka G, Lyaruu L, et al. Ecology of *Aedes* Mosquitoes, the Major Vectors of Arboviruses in Human Population. *Dengue Fever - a Resilient Threat in the Face of Innovation*; 2019.
53. Nguyen-Tien T, Probandari A, Ahmad RA. Barriers to Engaging Communities in a Dengue Vector Control Program: An Implementation Research in an Urban Area in Hanoi City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(4):964-73.
54. La Hoàng Huy, Lý Huỳnh Kim Khánh, Phạm Thị Thuý Ngọc, Lê Thanh Tùng, Ngô Minh Danh, Lê Trọng Thảo Ly, et al. Giám sát muỗi *Aedes albopictus* bằng bẫy BG (Biogents Bentinel Trap) tại tỉnh Tiền Giang và Bình Dương năm 2022. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2024; 34(7PB): <https://doi.org/10.51403/0868-2836/2024/2014>
55. Nguyễn Thành Đông, Trịnh Công Thức, Nguyễn Hồng Sơn, Vũ Sinh Nam, Đỗ Thái Hùng, Lê Xuân Huy. Hiệu quả bẫy Gravid *Aedes* Trap trong giám sát muỗi truyền bệnh sốt xuất huyết dengue tại thành phố Nha Trang, 2018-2019. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2020; 30(6): 144-150.

CHƯƠNG 16. CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ TOÀN DIỆN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

PGS. TS. Trần Đức Phú, PGS. TS. Hoàng Quốc Cường

Sốt xuất huyết dengue đã xuất hiện từ lâu nhưng đến nay vẫn là bệnh lưu hành phổ biến tại Việt Nam cũng như trên thế giới. SXHD ngày càng diễn biến phức tạp về mức độ và quy mô lan rộng trên phạm vi toàn cầu trong đó có Việt Nam. Nguyên nhân chính bao gồm cả yếu tố tự nhiên và xã hội như biến đổi khí hậu, đô thị hóa, giao lưu đi lại của con người, thay đổi tập quán trữ nước của người dân...

Kế hoạch phòng chống sốt xuất huyết của Tổ chức Y tế Thế giới với mục tiêu nhằm giảm gánh nặng bệnh tật và tử vong do SXHD và các bệnh do muỗi *Aedes* gây ra như Zika và Chikungunya, tập trung vào năm trụ cột chính đó là: Giám sát dịch tễ và xét nghiệm; Kiểm soát véc tơ (muỗi); Quản lý lâm sàng hiệu quả; Tăng cường sự tham gia cộng đồng và Nghiên cứu và phát triển (vắc xin, thuốc điều trị).

Tại Việt Nam, Chiến lược quản lý toàn diện SXHD trong năm tới cần đạt mục tiêu hạn chế thấp nhất số mắc và tử vong do SXHD gây ra và phòng chống SXHD phải có tính tổng thể, toàn diện dựa trên các giải pháp.

1. Giải pháp chuyên môn

1.1. Công tác giám sát

Công tác giám sát cần chủ động. Hệ thống giám sát chủ động góp phần phát hiện sớm và kiểm soát các đợt bùng phát SXHD và các bệnh do vi rút truyền qua muỗi *Aedes*. Hệ thống này cho phép cơ quan y tế nhanh chóng xác định các đợt bùng phát và thực hiện các biện pháp kiểm soát bằng cách thu thập và phân tích dữ liệu một cách hệ thống từ các ca nghi ngờ và được xác nhận, đồng thời tăng cường giám sát côn trùng học trên nhiều khu vực, tuy nhiên đòi hỏi nguồn lực đầu tư dành cho giám sát rất lớn, hiện nay tại khu vực Đông Nam Á chỉ có Singapore và Malaysia đã triển khai hệ thống giám sát chủ động, Việt Nam cũng nên áp dụng hệ thống này để phát hiện sớm ca bệnh và phòng chống dịch hiệu quả hơn.

Việc thu thập dữ liệu ca bệnh nhanh chóng và chính xác cũng góp phần quan trọng trong việc phân tích, dự đoán dịch bệnh, đặc biệt việc có dữ liệu chất lượng cao có thể đưa vào các mô hình dự báo, từ đó có thể hiểu biết về khả năng truyền bệnh và cung cấp thông tin chính xác và kịp thời các ổ dịch để đưa ra biện pháp can thiệp, phản ứng nhanh với dịch bệnh tại cộng đồng.

1.1.1. Giám sát ca bệnh

SXHD có nguồn bệnh duy nhất là người, việc giám sát nguồn lây thông qua việc giám sát phát hiện ca bệnh là vô cùng quan trọng. Mặc dù biện pháp cách ly người bệnh không phải là biện pháp được đặt lên hàng đầu để tránh lây lan, song giám sát, phát hiện ca bệnh chính là để thực hiện các biện pháp nhằm khoanh vùng ổ dịch hạn chế lây lan do muỗi truyền bệnh luôn sẵn có trong tự nhiên, tăng tiếp cận cán bộ y tế với người bệnh để hạn chế

chuyển nặng, giảm nhập viện và hạn chế tử vong. Việc giám sát cần thực hiện thông qua giám sát tại cộng đồng dựa trên hệ thống cán bộ thôn bản, y tế xã, phường. Giám sát ca bệnh cũng cần thực hiện tại phòng khám, cơ sở y tế, chú ý hệ thống thầy thuốc tư nhân, phòng khám tư nhân vì chính các cơ sở này là điểm tiếp xúc đầu tiên với người bệnh. Trong thời gian qua, nhiều cơ sở y tế tư nhân không chú trọng tới việc chẩn đoán phát hiện ca bệnh và báo cáo các ca bệnh nghi ngờ dẫn đến người bệnh không được tư vấn và điều trị kịp thời, hậu quả khi người bệnh chuyển nặng mới được đưa đi cấp cứu hoặc điều trị ở cơ quan y tế tuyến trên. Các trường hợp nghi ngờ sốt xuất huyết cũng không được báo cáo kịp thời làm ảnh hưởng tới quá trình điều tra và khống chế dịch, hạn chế dịch lây lan.

Việc giám sát cần kết hợp giám sát điểm và giám sát thường xuyên, định kỳ, giám sát dựa trên đặc điểm, tính chất mùa của dịch giám sát dựa vào sự kiện. Việc giám sát, phát hiện cần được báo cáo qua hệ thống báo cáo bệnh truyền nhiễm quy định theo Thông tư số 54/2015/TT-BYT ngày 28 tháng 12 năm 2015 của Bộ Y tế về Hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm. Trong giai đoạn hiện nay, hệ thống GIS trong giám sát ca bệnh cũng cần được quan tâm và áp dụng.

1.1.2. Kiểm soát véc tơ truyền bệnh

Việc giám sát véc tơ truyền bệnh bao gồm giám sát muỗi trưởng thành và bọ gậy (lăng quăng) là yếu tố chính, yếu tố chỉ điểm cho nguy cơ bùng phát dịch. SXHD là bệnh lưu hành, nguồn bệnh bao gồm cả người nhiễm bệnh có triệu chứng điển hình, không điển hình (chỉ có sốt) và có cả người mang vi rút nhưng không có biểu hiện triệu chứng bệnh nhưng vẫn có khả năng lây bệnh cho người khác thông qua véc tơ truyền bệnh là muỗi. Với đặc điểm giao lưu đi lại của người dân giữa các vùng trong cả nước, sự xuất hiện nguồn bệnh tại các địa phương một cách “bất ngờ” là có thể xảy ra. Giám sát véc tơ truyền bệnh để đưa ra ngưỡng dự báo, cảnh báo khi các chỉ số véc tơ vượt ngưỡng hoặc khi có ca bệnh xuất hiện để triển khai các biện pháp phòng chống dịch kịp thời, đặc biệt các biện pháp kiểm soát véc tơ truyền bệnh cũng như các biện pháp ngăn ngừa sự phát triển của véc tơ truyền bệnh.

Biện pháp ngăn ngừa và tiêu diệt véc tơ truyền bệnh thì trong đó biện pháp diệt bọ gậy (lăng quăng) thông qua loại trừ nơi sinh sản của muỗi là ưu tiên hàng đầu. Cần lưu ý rằng trước bối cảnh đô thị hóa, phá rừng, biến đổi khí hậu, thiếu nước ngọt do xâm nhập của nước mặn, tập quán trữ nước của người dân tăng lên... ô nhiễm môi trường do chất thải (sinh hoạt và công nghiệp...) thì các ổ sinh sản của muỗi ngày càng tăng lên về chủng loại và số lượng.

Phun hoá chất diệt muỗi chỉ thực hiện tại các ổ dịch hoặc vùng nguy cơ cao xảy ra dịch nhằm tiêu diệt đàn muỗi đang mang mầm bệnh và có hiệu quả khống chế dịch nhanh, gọn. Phun dưới dạng khí dung cần phun đúng kỹ thuật và lưu ý rằng phun hóa chất không có tác dụng tồn lưu lâu dài, hoàn toàn khác với việc phun hóa chất tồn lưu phòng chống sốt rét. Việc phun hóa chất có thể gây ô nhiễm môi trường và hóa chất diệt muỗi ngày càng bị muỗi kháng hóa chất.

Tóm lại, giám sát chủ động, phân tích số liệu kịp thời cùng với điều tra dịch

tế, nâng cao hiệu quả và hiệu suất của các biện pháp ứng phó, giúp kiểm soát và ngăn chặn sự lây truyền và bùng phát SXHD.

1.2. Giảm nhập viện và giảm tử vong

Việc phát hiện sớm ca bệnh để tư vấn, điều trị để giảm ca bệnh nhập viện, hạn chế trường hợp nặng, hạn chế trường hợp tử vong là vô cùng quan trọng, đặc biệt phát hiện tại cộng đồng thông qua y tế cơ sở, các phòng khám tư nhân, trạm y tế xã, phường... Cán bộ y tế cần nắm chắc trường hợp nào có thể điều trị tại nhà, trường hợp nào cần chuyển viện và hướng dẫn người bệnh theo dõi sức khỏe, dấu hiệu chuyển nặng cần đi bệnh viện ngay. Tư vấn cho người bệnh việc thực hiện chế độ ăn, bù nước theo đường uống trong khi điều trị tại nhà cũng rất cần thiết nhằm cải thiện tình trạng sức khỏe cho người bệnh.

Các trường hợp sốt cần được xác định bằng xét nghiệm nhanh sau khi chẩn đoán phân biệt với các trường hợp sốt do cúm, sốt do vi rút khác, sốt không rõ nguyên nhân. Việc xét nghiệm cần căn cứ vào năng lực của từng tuyến, từng cơ sở y tế... Xét nghiệm để chẩn đoán xác định, xét nghiệm phục vụ cho nghiên cứu... song không quá lệ thuộc vào xét nghiệm trong điều trị vì trên thực tế các dấu hiệu lâm sàng của người bệnh, đặc điểm dịch tễ, sự xuất hiện ca bệnh trong mùa dịch, vùng dịch có thể hướng tới chẩn đoán chính xác ca bệnh để điều trị vì không phải tất cả các ca bệnh đều được xét nghiệm.

Cải thiện chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời tránh chuyển sốc, chuyển nặng là vô cùng quan trọng vì đây là một nguyên nhân hàng đầu gây tử vong.

Quản lý điều trị đóng vai trò quan trọng trong việc ứng phó và giảm tỉ lệ tử vong trong các đợt bùng phát dịch SXHD. Quản lý lâm sàng hiệu quả cải thiện rõ tình trạng nguy cơ và biến chứng của SXHD nặng bao gồm quản lý dịch truyền và theo dõi các dấu hiệu cảnh báo. Bên cạnh đó, việc nhận biết sớm và điều trị kịp thời các triệu chứng có thể giúp ngăn ngừa biến chứng của bệnh như theo dõi các dấu hiệu cảnh báo, triệu chứng của bệnh nặng như thoát huyết tương, xuất huyết nghiêm trọng hoặc tổn thương đa cơ quan để xử trí thích hợp các biến chứng.

Bác sĩ điều trị đóng vai trò quan trọng trong giám sát dịch bệnh thông qua việc chẩn đoán chính xác và báo cáo kịp thời ca bệnh cho bộ phận dịch tễ để tiến hành các biện pháp can thiệp tại ổ dịch và cộng đồng. Do đó, việc chẩn đoán nhanh và chính xác các ca bệnh rất quan trọng, thông qua các công cụ chẩn đoán như triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm nhanh, việc thông tin ca bệnh kịp thời qua hệ thống phần mềm báo cáo cho bộ phận dịch tễ cần được cải thiện tốt hơn nữa tại Việt Nam.

Hệ thống điều trị tại Việt Nam thường bị quá tải khi với các vụ dịch SXHD diện rộng xảy ra, do đó để tăng khả năng chống chịu của hệ thống y tế chúng ta cần quản lý và phân loại bệnh nhân hiệu quả hơn, phân luồng điều trị triệt để hơn nữa, cần phân tách các trường hợp nặng cần điều trị đặc biệt thì vào bệnh viện chuyên khoa, các trường hợp nhẹ có thể điều trị tuyến y tế cơ sở và theo dõi điều trị tại nhà. Công tác điều trị cần tập trung vào:

- Tăng cường năng lực chẩn đoán, phát hiện sớm và điều trị cho tuyến dưới đặc biệt là tuyến y tế cơ sở.
- Cập nhật phác đồ điều trị và chăm sóc bệnh nhân nặng cho tuyến tỉnh, khu vực và trung ương.
- Đảm bảo cung ứng đầy đủ thuốc, vắc xin, vật tư y tế, đặc biệt là thuốc điều trị bệnh nhân nặng khi có dịch SXHD.

1.3. Tăng cường năng lực xét nghiệm

Phòng xét nghiệm đóng vai trò then chốt trong việc giám sát sự lây truyền của các vi rút. Kết quả xét nghiệm giúp xác định mức độ lan rộng và mức độ nghiêm trọng của các đợt bùng phát, xác định khu vực có nguy cơ cao và hướng dẫn thực hiện các biện pháp kiểm soát có mục tiêu. Tuy nhiên, các địa phương cần chủ động nguồn lực để triển khai đầy đủ các xét nghiệm để có thể có kết quả nhanh chóng, kịp thời, tránh phải gửi mẫu lên phòng xét nghiệm tuyến khu vực làm chậm thời gian phản hồi kết quả xét nghiệm cho bệnh viện và khối dịch tễ để kiểm soát dịch kịp thời.

- Sự phối hợp, chia sẻ kinh nghiệm giữa hệ thống phòng xét nghiệm ở cấp tỉnh, cấp khu vực và cấp quốc gia: Tập huấn và trao đổi kinh nghiệm thường xuyên giữa các tuyến là rất quan trọng, đảm bảo việc báo cáo phản hồi thông tin xét nghiệm chính xác.
- Các phòng xét nghiệm cần đầy đủ nguồn lực để triển khai các chiến lược xét nghiệm chẩn đoán có thể bao gồm nhiều phương pháp xét nghiệm khác nhau. Đặc biệt các địa phương cần chủ động triển khai được phương pháp xét nghiệm RT-PCR tránh lệ thuộc vào tuyến khu vực và quốc gia. Các đơn vị cần tổ chức mua sắm, đầu thầu và phân phối thiết bị phòng xét nghiệm và sinh phẩm xét nghiệm kịp thời.
- Cần triển khai đồng bộ kịp thời, các xét nghiệm chẩn đoán nhanh và đáng tin cậy cho các trường hợp nghi ngờ SXHD, nhằm hỗ trợ phát hiện sớm ca bệnh tại cộng đồng.
- Các phòng xét nghiệm tuyến khu vực và quốc gia cần theo dõi sự lưu hành và tiến hóa vi rút thông qua các kỹ thuật xét nghiệm chuyên sâu giải trình tự gen hoặc phân lập vi rút.
- Phòng xét nghiệm tuyến trên cần giám sát việc triển khai hệ thống quản lý chất lượng cho các đơn vị tuyến dưới, đảm bảo các phòng xét nghiệm tham gia đầy đủ các chương trình ngoại kiểm nhằm đảm bảo chất lượng xét nghiệm.
- Các phòng xét nghiệm cần chia sẻ dữ liệu và kết quả xét nghiệm nhanh chóng kịp thời cho các bác sĩ lâm sàng, nhà dịch tễ học và các bên liên quan khác để hỗ trợ quản lý bệnh nhân và triển khai các biện pháp phòng chống dịch nhanh chóng.
- Nâng cao năng lực các phòng xét nghiệm thông qua các chương trình đào tạo liên tục và tổ chức hội thảo khoa học nhằm nâng cao kỹ năng cho nhân viên phòng xét nghiệm.

1.4. Tiêm vắc xin phòng bệnh

Tiêm vắc xin là là biện pháp phòng dịch căn cơ, bền vững. Tuy vậy, vắc xin phòng sốt xuất huyết mới có lưu hành trên thế giới cũng như tại Việt Nam, mặc dù theo thông tin của nhà sản xuất hiệu lực và hiệu quả làm giảm nguy cơ mắc 80,2% sau 12 tháng và giảm nguy cơ nhập viện 90,4% sau 18 tháng kể từ khi tiêm hai mũi; song trên thực tế, cần theo dõi để khẳng định được hiệu quả phòng dịch vì số lượng sử dụng chưa nhiều tại các quốc gia cũng như thời gian sử dụng còn quá ngắn.

Trên thế giới, đã có một số nước đã đưa vắc xin SXHD vào chương trình tiêm chủng quốc gia và chương trình tiêm chủng công (Brazil, Argentina, Indonesia, Honduras và Peru). Tại Việt Nam, từ năm 2024, vắc xin SXHD đã được cấp phép sử dụng cho đối tượng từ bốn tuổi trở lên.

Cần khuyến khích người dân đi tiêm vắc xin vì sốt xuất huyết là bệnh lưu hành tại nước ta. Một người mắc sốt xuất huyết có thể mắc nhiều lần do SXHD không có miễn dịch chéo giữa các típ vi rút với nhau, mặc dù có miễn dịch rất bền vững với các típ đã mắc.

2. Giải pháp chính sách và xã hội

2.1. Công tác lãnh đạo, chỉ đạo phòng chống dịch SXHD

2.1.1. Công tác phối hợp liên ngành

Một chiến lược quản lý toàn diện sốt xuất huyết rõ ràng đòi hỏi cao sự phối hợp liên ngành và huy động cộng đồng vì các hoạt động phòng dịch không chỉ thông qua các biện pháp can thiệp y tế mà còn thông qua các can thiệp xã hội.

Công tác phòng chống dịch nói chung và phòng chống SXHD nói riêng cần được đặt dưới sự chỉ đạo của chính quyền các cấp từ việc lập kế hoạch, cung cấp tài chính, sự phối hợp của các ngành, các đơn vị có liên quan.

Phối hợp đa lĩnh vực trong công tác phòng chống dịch như: Phối hợp liên bộ, liên sở ngành, ủy ban nhân dân, đoàn thể các cấp, cơ sở đào tạo nhân lực y tế, các tổ chức phi Chính phủ, tổ chức tư nhân ở tất cả các hoạt động trong công tác phòng chống dịch SXHD.

Chiến lược phối hợp liên ngành và cộng đồng chính là thực hiện Chiến lược “Một sức khỏe” trong phòng chống SXHD, nhằm quản lý từ gốc môi trường sinh sản của muỗi, quy hoạch và phát triển đô thị có kế hoạch, giải quyết biến đổi khí hậu với thay đổi nhận thức và hành vi con người. Ví dụ như vấn đề quản lý nước mặt và thoát nước, quy hoạch tổng thể về hạ tầng, cung cấp nước sinh hoạt và dự trữ, quản lý rác và phế thải, xây dựng “không gian xanh” có kiểm soát. Trên cơ sở đó, Bộ Y tế cần phối hợp chặt chẽ với Bộ Nông nghiệp và Môi trường, Bộ Xây dựng, Bộ Khoa học và Công nghệ cũng như một số bộ, ngành khác có liên quan.

Kinh phí phòng chống dịch SXHD cần đảm bảo ổn định theo năm và lâu dài. Bên cạnh kinh phí ổn định hằng năm, cần có kinh phí đảm bảo tính sẵn sàng trong công tác phòng chống dịch như nhân lực, thuốc, hóa chất, vật tư chống dịch SXHD.

2.1.2. Huy động cộng đồng trong công tác phòng chống dịch

Huy động cộng đồng tham gia vào giám sát phát hiện ca bệnh, diệt bọ gây (lăng quăng), phun hóa chất, truyền thông, giáo dục phòng bệnh... Công tác huy động cộng đồng cần thực chất, phải từ thay đổi nhận thức đến thay đổi hành vi. Với thông điệp “không có bọ gây (lăng quăng) thì không có sốt xuất huyết”, tuy vậy để thực hiện thông điệp đó không thật dễ dàng. Công tác loại trừ bọ gây (lăng quăng) phải đi từ khâu mỗi người dân cần có ý thức bảo vệ môi trường, không vứt bỏ các dụng cụ phế thải để biến chúng thành nơi sinh sản của muỗi. Diệt bọ gây (lăng quăng) phải được tiến hành bằng các hoạt động “loại bỏ”, “lật úp”, “che đậy”, “thả cá”, “bỏ hóa chất”... tùy theo điều kiện, sinh cảnh song phải tiến hành thường xuyên, triệt để... đặc biệt trong mùa dịch.

2.2. Truyền thông, giáo dục cộng đồng

Thay đổi mô hình truyền thông về phòng chống sốt xuất huyết theo hướng truyền thông đa nền tảng và ứng dụng chuyển đổi số mạnh mẽ công tác truyền thông như truyền thông qua Zalo, Facebook, Youtube, Tiktok, ứng dụng điện thoại... có thể thay thế các biện pháp truyền thông truyền thống. Các phương pháp, kỹ năng truyền thông cần phù hợp từng khu vực, vùng miền, dân tộc để nâng cao nhận thức và thay đổi được hành vi của mỗi người dân và của cả cộng đồng.

Truyền thông, giáo dục sức khỏe, vận động sự tham gia của cộng đồng đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong việc phòng chống dịch SXHD, đặc biệt tại Việt Nam có mạng lưới công tác viên tại cộng đồng rất lớn, bên cạnh đó tại địa phương chúng ta cũng có tổ chức xã hội như trưởng thôn (tổ trưởng tổ dân phố), hội phụ nữ, cựu chiến binh, đoàn thanh niên và cộng tác viên y tế thôn bản, tổ dân phố... cần được huy động để tham gia vào các hoạt động hỗ trợ địa phương trong công tác vận động cộng đồng tham gia các hoạt động như truyền thông biện pháp phòng dịch SXH, vệ sinh môi trường, tham gia chiến dịch diệt bọ gây, lăng quăng.

Truyền thông nguy cơ tại cộng đồng cũng đóng vai trò quan trọng nhằm tăng nhận thức của người dân và cộng đồng trong việc phòng chống SXHD. Truyền thông nguy cơ cần phù hợp với tình hình từng địa phương, xây dựng các công cụ truyền thông qua các phương tiện thông tin mới phù hợp với giới trẻ, bên cạnh đó vẫn duy trì các hình thức truyền thông trực tiếp với người lớn tuổi, hộ gia đình và tại trường học.

2.3. Nghiên cứu đổi mới sáng tạo, chuyển đổi số, tăng cường hợp tác quốc tế trong phòng chống dịch SXHD

- Nâng cao năng lực cho cán bộ y tế trong phòng chống SXHD trong tất cả các khâu như giám sát bệnh nhân, giám sát véc tơ, xử lý ổ dịch... đặc biệt nâng cao năng lực cán bộ điều trị để hạn chế đến mức thấp nhất bệnh nhân chuyển nặng và tử vong cần làm thường xuyên, cập nhật.
- Trong thời điểm chuyển đổi số và ứng dụng công nghệ 4.0, ứng dụng công nghệ cần được triển khai đồng bộ, toàn diện trong giám sát, thống

kê báo cáo, dự báo, cảnh báo dịch, quản lý ca bệnh, tư vấn điều trị bệnh nhân, truyền thông giáo dục sức khỏe.

- Công tác nghiên cứu khoa học tập trung vào nghiên cứu về triển khai vắc xin hiệu quả của vắc xin trong phòng bệnh và phòng chống dịch; nghiên cứu mô hình kiểm soát véc tơ (áp dụng tác nhân sinh học, huy động cộng đồng...) để phòng chống dịch SXHD bền vững và hiệu quả; Đánh giá hiệu quả kinh tế (chi phí và hiệu quả) trong phòng chống SXHD; Nghiên cứu các thuốc, phương pháp điều trị tiềm năng để giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh và ngăn ngừa biến chứng; Nghiên cứu tác động của biến đổi khí hậu và các yếu tố môi trường đối với sự phân bố và tỉ lệ mắc các bệnh do vi rút truyền qua muỗi *Aedes*. Nghiên cứu mô hình dự báo SXHD ngắn hạn và dài hạn; Nghiên cứu các phương pháp, công nghệ chẩn đoán mới cho bệnh sốt xuất huyết và các bệnh do muỗi *Aedes* truyền bệnh khác phù hợp với điều kiện kinh tế và xã hội tại Việt Nam.
- Thúc đẩy hợp tác quốc tế với các tổ chức trong và ngoài nước, với các viện nghiên cứu và trường đại học, nhằm trao đổi tri thức và chuyển giao kết quả nghiên cứu vào thực tiễn. Tóm lại, mặc dù sốt xuất huyết là bệnh xuất hiện từ lâu, các nghiên cứu và hiểu biết về sốt xuất huyết cũng đã được quan tâm nhiều trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Tuy vậy, phòng chống sốt xuất huyết trong thời điểm hiện nay còn đang gặp rất nhiều khó khăn. SXHD vẫn đang là gánh nặng về sức khỏe, kinh tế cho cộng đồng, xã hội. Chúng ta chưa có một giải pháp đặc hiệu mà cần thực hiện một chiến lược tổng thể, toàn diện phối hợp các biện pháp chuyên môn, xã hội, đầu tư nguồn lực thích đáng. Sự phối hợp, hợp tác quốc tế về chia sẻ thông tin, kinh nghiệm, ứng dụng kỹ thuật mới trong công tác phòng chống dịch nhằm hạn chế đến mức thấp nhất số mắc và tử vong trong khi dịch có nguy cơ ngày càng lan rộng trong cộng đồng trên thế giới cũng như tại Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

1. Kothari D, Patel N, Bishoyi AK. Dengue: epidemiology, diagnosis methods, treatment options, and prevention strategies. Arch Virol. 2025;170(3):48.
2. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. Lancet. 2024;403(10427):667-82.
3. The Lancet Infectious D. Can we control dengue? Lancet Infect Dis. 2023;23(10):1095.
4. Ho SH, Lim JT, Ong J, Hapuarachchi HC, Sim S, Ng LC. Singapore's 5 decades of dengue prevention and control-Implications for global dengue control. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(6):e0011400.
5. Hernandez-Romieu AC, Adams LE, Paz-Bailey G. Opportunities for Improved Dengue Control in the US Territories. Jama. 2023;330(1):19-20.
6. Wong JM, Adams LE, Durbin AP, Munoz-Jordan JL, Poehling KA, Sanchez-Gonzalez LM, et al. Dengue: A Growing Problem With New Interventions. Pediatrics. 2022;149(6).
7. Ooi EE, Gubler DJ. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention. Cad Saude Publica. 2009;25 Suppl 1:S115-24.
8. WHO. Global strategic preparedness, readiness and response plan for dengue and other Aedes-borne arboviruses. 2024

SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Chịu trách nhiệm xuất bản, nội dung
GIÁM ĐỐC - TỔNG BIÊN TẬP: TS. TRẦN CHÍ ĐẠT

Biên tập: TS. DS. NGUYỄN HUY TIẾN – NGUYỄN QUỲNH ANH
Trình bày sách: LÊ NGỌC THIỆN
Thiết kế bìa: LÊ NGỌC THIỆN
Sửa bản in: NGUYỄN QUỲNH ANH

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC - CÔNG NGHỆ - TRUYỀN THÔNG

Website: <https://nxbkhcntt.vn>; book365.vn; ebook365.vn; ebook.gov.vn

Trụ sở: Tầng 6, Tòa nhà Cục Tần số vô tuyến điện - 115 Trần Duy Hưng,
phường Yên Hòa, TP. Hà Nội
Điện thoại: 024.35772143 - Điện thoại Phát hành: 024.35772138
E-mail: nxb.tttt@mst.gov.vn

Chi nhánh TP. Hồ Chí Minh:

Địa chỉ: 27 Nguyễn Bình Khiêm, phường Sài Gòn, TP. Hồ Chí Minh
Điện thoại: 028.35127750/51 - E-mail: cnsng.nxbtttt@mst.gov.vn

Chi nhánh miền Trung - Tây Nguyên:

Địa chỉ: 42 Trần Quốc Toản, phường Hải Châu, TP. Đà Nẵng
46 Y Jút, phường Buon Ma Thuột, tỉnh Đắk Lắk.
Điện thoại: 0236.3897467; 0262.3808088 - Fax: 0236.3843359
E-mail: cndn.nxbtttt@mst.gov.vn

Đối tác liên kết: CÔNG TY TNHH SÁCH KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
Địa chỉ: Trường Thọ, Nam Phú, Hà Nam

Số xác nhận đăng ký xuất bản: 5750-2025/CXBIPH/1-239/KHCNTT.
Số quyết định xuất bản: 1204/QĐ-NXBKHCNTT ngày 31 tháng 12 năm 2025.
Nộp lưu chiếu Quý I năm 2026.
ISBN: 978-604-45-2482-5

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC - CÔNG NGHỆ - TRUYỀN THÔNG



SÁCH KHÔNG BÁN