

29

Managing Severe Dengue Shock Syndrome (DSS) in PICU

พณิกา ศรีสันต์

บทนำ

ไข้เลือดออก (Dengue hemorrhagic fever, DHF) เป็นโรคติดเชื้อไวรัสที่มีเย็บเป็นพาหะนำโรคที่สำคัญที่สุด โดยเฉพาะในประเทศแถบโซนร้อน (tropical) รวมทั้งประเทศไทย¹⁻⁴ เชื้อ dengue เป็นไวรัสชนิด single stranded RNA จัดอยู่ใน family Flaviviridae มี 4 serotypes ได้แก่ Den 1, Den 2, Den 3 และ Den 4 ผู้ที่ติดเชื้อไวรัส dengue อาจไม่มีอาการ หรือมีอาการแบบ undifferentiated fever, dengue fever (DF) หรือ DHF ลักษณะที่สำคัญของ DHF คือ มีการรั่วของพลาสมา ทำให้เกิด hemoconcentration (ระดับ hematocrit สูงขึ้น $\geq 20\%$) มี pleural effusion หรือ ascites ร่วมกับมีเกร็ดเลือดต่ำ องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แบ่งความรุนแรงของ DHF ออกเป็น 4 เกรด คือ เกรด 1 หมายถึงไม่มีอาการเลือดออก มีเพียงการทดสอบทูนิเกตให้ผลบวก เกรด 2 หมายถึง มีอาการเลือดออกที่ไม่รุนแรง ไม่มีภาวะ shock เกรด 3 หมายถึง มีภาวะช็อก (ชีพจรเบาเร็ว ความดันโลหิตต่ำ pulse pressure (Pp) แคบ ≤ 20 มม.ปรอท) เกรด 4 หมายถึง มีภาวะ profound shock (คาล์ชีพจรและวัดความดันโลหิตไม่ได้) DHF เกรด 3 และ 4 เรียกว่า Dengue shock syndrome (DSS)¹⁻⁷

ระบาดวิทยา

ในแต่ละปีทั่วโลกจะมีผู้ป่วย DF ประมาณ 50-100 ล้านราย และ DHF ประมาณ 250,000-500,000 ราย¹⁻³ ในระยะสองทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการระบาดของเชื้อ dengue ไปทุกภูมิภาคทั่วโลก เนื่องจากปัจจัยหลายประการ เช่น การเปลี่ยนแปลงสภาพสังคมจากชนบทเป็นสังคมเมือง การเพิ่มจำนวนประชากรทำให้เกิดสภาพชุมชนแออัด ขาดสุขอนามัยที่ดี มีแหล่งเพาะพันธุ์ยุงเพิ่มขึ้น การเดินทางที่สะดวกรวดเร็วทำให้นายุงไปต่างๆ ได้โดยง่าย ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยเพิ่มขึ้นถึงระดับปีละ 30,000-50,000 ราย ทั้งยังมีการระบาดใหญ่ที่มีจำนวนผู้ป่วยสูงมากกว่า 100,000 ราย หลายครั้ง จึงนับเป็นโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของไทยและทั่วโลก

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด DHF/DSS¹⁻⁹ ได้แก่

1. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย

1.1 อายุ ผู้ป่วยเด็กจะมีโอกาสเกิดโรคมากกว่าในผู้ใหญ่โดยพบอุบัติการณ์สูงในช่วงอายุ 6-9 เดือน และในเด็กเล็ก แต่ในระยะหลังพบผู้ป่วยอายุ 5-14 ปี และผู้ใหญ่มากขึ้น โดยพบผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี ถึงร้อยละ 30

1.2 เพศ เด็กหญิงจะมีโอกาสเกิดโรคมากกว่า

เด็กชาย

1.3 เชื้อชาติ ในคนผิวดำจะพบอุบัติการณ์ต่ำ เชื่อว่าอาจเกิดจากการมี dengue resistant gene

1.4 พันธุกรรม การเกิด DHF จะสัมพันธ์กับ HLA class I บางชนิด เช่น HLA-A*24, HLA-A* 0207, HLA-B*51

1.5 ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง เช่น หืด เบาหวาน จะเกิด DHF ได้บ่อย ขณะที่ภาวะทุพโภชนาการไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค

1.6 ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ (secondary infection) มีแนวโน้มที่จะเกิด DHF/DSS มากกว่าผู้ที่มีการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ (primary infection) ทั้งนี้เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่เกิดหลังการติดเชื้อ dengue serotype หนึ่งๆ (neutralising antibody) จะป้องกันได้เฉพาะเชื้อนั้นตลอดไป จะป้องกันข้ามไปยังเชื้อ serotype อื่นได้ชั่วคราว ผู้ป่วยจึงสามารถติดเชื้อ serotype อื่นได้อีก เมื่อมีการติดเชื้อใหม่ จึงไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ แต่จะไปกระตุ้น immune response ของร่างกาย ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงตามมาได้ ผู้ป่วย DHF/DSS ที่เกิดจากการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ มักเป็นผู้ป่วยเด็กเล็ก อายุต่ำกว่า 1 ปี ซึ่งยังมีภูมิคุ้มกันของมารดาที่ผ่านรกมาหลงเหลืออยู่ในระดับต่ำ ไม่เพียงพอในการป้องกันโรค

2. ปัจจัยจากเชื้อ dengue

2.1 เชื้อที่มีความรุนแรง เช่น Southeast Asian Den 2 genotype จะมีโอกาสเกิด DHF/DSS มากเมื่อมีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ

2.2 ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสมาก จะมีอาการรุนแรงกว่าผู้ที่มีปริมาณเชื่อน้อย

2.3 บริเวณที่เป็น endemic area และมีเชื้อ dengue หลายๆ serotype จะมีโอกาสเกิด DHF สูง

พยาธิกำเนิด^{1-7,9}

หลังจากเชื้อเข้าสู่ร่างกาย จะเพิ่มจำนวนอยู่ใน monocyte, macrophage, B และ T-lymphocyte, mast cell, dendritic cell และ endothelial cell ระยะ vire-

mia จะมียุ่ยาวนานไม่เกิน 5-7 วันหลังจากมีไข้ ในผู้ที่มีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ จะเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “antibody dependent enhancement (ADE)” กล่าวคือ ภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อครั้งแรก (ซึ่งเป็นคนละ serotype) ที่มีอยู่ในระดับต่ำ (subneutralising concentration) หรือไม่สามารถกำจัดเชื้อ serotype ใหม่ได้ (เป็นชนิด non-neutralising antibody) จะจับกับเชื้อ เกิดเป็น immune complex กระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อ และเซลล์ที่มีการติดเชื้อ ทำให้เกิด immune response ทั้งแบบ antibody, cytokine และ cellular จะมีการสร้าง dengue specific antibody (IgG, IgM, IgE), antiplatelet antibody ร่วมกับการหลั่ง cytokine ชนิดต่างๆ อาทิ tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN) gamma, interleukin (IL)-1 α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, transforming growth factor (TGF)- β , cytotoxic factor, proteinase, elastase เกิดการกระตุ้นระบบ complement, coagulation และ fibrinolysis ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพที่สำคัญ คือ มีการเพิ่มขึ้นของ vascular endothelial cell permeability ทำให้เกิดการรั่วของพลาสมาตามมา ผู้ป่วย DSS ที่มีอาการรุนแรงจะมีระดับของ dengue specific antibody และ cytokine บางชนิดสูงกว่าผู้ป่วย DF หรือ DHF ที่มีอาการไม่รุนแรง immune response เหล่านี้จะเป็นอยู่ชั่วคราว และดีขึ้นได้เอง (self-limiting) โดยระยะเวลาที่มีการรั่วของพลาสมาจะอยู่ประมาณ 24-48 ชั่วโมง ตำแหน่งที่มีการรั่วจะจำเพาะอยู่บริเวณ serous space ในช่องปอด และช่องท้อง ทำให้ไม่พบอาการบวมทั่วตัว (generalized edema) ในระยะช็อก การตรวจทางพยาธิไม่พบลักษณะการอักเสบของเส้นเลือด pleural และ peritoneal membrane

นอกจากนี้การเกิด DHF/DSS ยังขึ้นกับความรุนแรงของเชื้อ เนื่องจากพบว่ามียู่เพียงร้อยละ 2-4 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบทุติยภูมิเท่านั้นที่จะมีอาการรุนแรง ร่วมกับมีรายงานการเกิด DSS ในผู้ป่วยเด็กโตและผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อแบบปฐมภูมิ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า สาร

lipopolysaccharide หรือ peptidoglycans ของเชื้อแบคทีเรียและ antigen ของ parasites สามารถกระตุ้นให้เชื้อ dengue เพิ่มจำนวนขึ้น ทำให้อาการของโรครุนแรง ดังนั้น จึงสามารถเกิด DHF/DSS ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบปฐมภูมิและพบ co-infection ได้ ทั้งนี้มีหลักฐานสนับสนุนจากการเกิดการระบาดของ DHF/DSS ในประเทศแถบทวีปอเมริกากลางและใต้เมื่อปี พ.ศ. 2540 จากเชื้อ Southeast Asian Den 2 genotype ที่แพร่เข้าไปโดยที่เชื้อ American Den 2 genotype ที่มีอยู่เดิมไม่เคยทำให้เกิด DHF/DSS มาก่อน

ลักษณะอาการทางคลินิก

ผู้ป่วย DSS จะมีการรั่วของพลาสมาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ในช่วงต่อระหว่างปลายของระยะไข้และระยะไข้ลด ระยะวิกฤตจะเป็นอยู่นาน 24-48 ชั่วโมง ระดับเกร็ดเลือดจะลดลงก่อนหรือพร้อมๆ กับค่า hematocrit ที่สูงขึ้น^{3,4} อาจมีอาการปวดท้องอย่างเฉียบพลันร่วมกับการอาเจียนมากก่อนที่จะเกิดภาวะช็อกผู้ป่วยจะมีมือเท้าเย็น กระสับกระส่าย มีปัสสาวะออกน้อยลง ซีพจรเบาเร็ว Pp จะแคบ (≤ 20 มม.ปรอท) จาก diastolic pressure ที่สูงขึ้น (เช่น 100/90, 110/90) โดยที่ความดันโลหิตยังไม่ต่ำ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ที่จะเกิดภาวะช็อกอย่างรุนแรง คล้ำซีพจรและวัดความดันโลหิตไม่ได้ และอาจเสียชีวิตภายใน 12-24 ชั่วโมง หลังเริ่มมีอาการช็อก

เอกซัย คงพัฒนาโยธินและคณะ ได้ทำ echocardiography ในผู้ป่วยเด็ก DHF¹⁰ พบว่าในระยะวิกฤตจะมี cardiac output ลดลงจากการที่มี preload ต่ำ ร่วมกับ left ventricle ทำงานลดลงเล็กน้อย (ค่า index ของ left ventricular systolic function ต่ำ) ในขณะที่ค่า systemic vascular resistance (SVR) จะเพิ่มขึ้น ช่วยให้ความดันโลหิตไม่ลดลง

ผู้ป่วยร้อยละ 3-5 จะมีลักษณะอาการทางคลินิกที่ผิดปกติไป (unusual manifestation)^{1,3,5,7,11,12} ส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ระดับความรู้สึก

ตัวเปลี่ยนแปลง ชัก encephalopathy, encephalitis จากการติดเชื้อที่สมองโดยตรง หรือจากการทำงานผิดปกติ อวัยวะต่างๆ เช่น เลือดออกในสมองจากเกร็ดเลือดต่ำ หรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ สมองขาดออกซิเจนจากระบบหายใจล้มเหลว สมองบวมและชักจากตับวาย อาการ unusual อื่นๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ jaundice, fulminant hepatic failure, Reye-like syndrome, cardiomyopathy, acute respiratory distress syndrome (ARDS) โดยมักเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และมีอัตราการตายสูง อย่างไรก็ตาม ก่อนที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นลักษณะอาการที่ผิดปกติไปจาก DHF ควรพิจารณาว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อโรคชนิดอื่นร่วมด้วยหรือไม่ (co-infection หรือ dual infection) ที่อาจทำให้มีอาการทางคลินิกเปลี่ยนแปลงไปได้

การติดเชื้อร่วมที่มีรายงาน ได้แก่ melioidosis, *Streptococcus pneumoniae*, Salmonella, Shigella, *Escherichia coli*, *Mycoplasma pneumoniae*, varicella, herpes simplex และ tuberculosis สาเหตุที่ทำให้เกิด co-infection อาจเป็นเพราะเชื้อ dengue มีผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ติดเชื้อชนิดอื่นร่วมได้ง่าย^{3,13}

ภาวะแทรกซ้อน

ผู้ป่วย DSS ที่มีอาการช็อกอยู่นานจะเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงตามมา^{2-5,7,11,12} ได้แก่ metabolic และ electrolytes disturbance, ภาวะเลือดออกรุนแรง, disseminated intravascular coagulopathy (DIC), ตับวาย, ไตวาย, encephalopathy, pneumonia, ARDS, pulmonary hemorrhage, hemolytic uremic syndrome รวมทั้งภาวะ multiple organ dysfunction syndrome (MODS) ทำให้มีอัตราการตายสูงขึ้นจากร้อยละ 0.5-3.5 ใน DHF เป็นร้อยละ 9-47 ใน DSS² นอกจากนี้อาจเกิดภาวะน้ำเกินจากการได้รับสารน้ำที่ไม่ถูกต้องทั้งชนิดและปริมาณได้^{3,4}

ภาวะ metabolic และ electrolyte disturbance

ที่พบได้แก่ metabolic acidosis, hyponatremia, hypoglycemia, hypocalcemia^{3,4}

อาการเลือดออกในผู้ป่วย DHF ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง มีเพียงจุดเลือดออกบริเวณผิวหนังและ submucosa ภาวะเลือดออกรุนแรงมักพบในรายที่มีอาการช็อกนาน หรือได้รับยากลุ่ม aspirin, NSAIDs มาก่อน อาการที่พบบ่อยที่สุด คือ การมีเลือดออกในทางเดินอาหาร (อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายเป็นเลือด หรือถ่ายดำ) ในรายที่รุนแรงอาจมีเลือดออกในอวัยวะต่างๆ เช่น ปอด สมอง หัวใจ ตับ สาเหตุของการมีเลือดออกรุนแรง เกิดจาก^{2,4,14-16}

1. จำนวนเกร็ดเลือดต่ำ จากการรุดการสร้างในไขกระดูก ถูกทำลายที่ตับและมาจาก immune-mediated injury และถูกนำไปใช้สร้าง platelet fibrin thrombi ในภาวะ DIC อาการเลือดออกมักไม่สัมพันธ์กับจำนวนเกร็ดเลือด^{3,4,14}

2. เกร็ดเลือดทำหน้าที่ผิดปกติ

3. Coagulopathy จากภาวะ DIC, ตับวาย โดยมีระดับ fibrinogen, factor II, V, VII, VIII, IX, X, XII ต่ำ D-dimer และ fibrin degradation product (FDP) สูงขึ้น ร่วมกับ prolonged prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) และ thrombin time (TT)^{3,4,14,15}

ภาวะตับวาย (Fulminant hepatic failure และ hepatic encephalopathy) มักพบในรายที่มีภาวะช็อกอยู่นาน metabolic acidosis, DIC, มีเลือดออกรุนแรง, electrolyte imbalance หรือได้รับยาบางชนิด เช่น aspirin, paracetamol, NSAIDs^{2-5,7,11,17} ในทารกและเด็กเล็กจะพบได้บ่อย อาจเกิดจากเชื้อสามารถทำลายตับได้โดยตรงหรือเป็นผลจาก immune response ของร่างกาย^{2-4,17} ลักษณะพยาธิสภาพของตับมีหลายชนิด และมักไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยจะมี jaundice ร่วมกับค่า AST และ ALT สูง โดย AST มักสูงมากกว่า ALT ในบางรายอาจมีอาการ Reye like syndrome มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย DSS จะมีระดับ AST

และ ALT สูงกว่าและ globulin ต่ำกว่าผู้ป่วย DF และ DHF ในขณะที่ albumin, alkaline phosphatase, bilirubin และ PT ไม่แตกต่างกัน^{2,3,11,17}

ผู้ป่วย DSS ที่รุนแรงจะมี hypovolemia จากการรั่วของพลาสมา และภาวะเลือดออก ทำให้เกิด hypotension และ cardiac output ลดลง ร่วมกับการมี cardiac dysfunction จาก systemic inflammatory response จะทำให้เกิด renal hypoperfusion นอกจากนี้ในภาวะ sepsis และตับวาย จะเกิด redistribution ของ blood flow ส่งผลให้เกิดภาวะไตวาย (acute renal failure, ARF) (prerenal cause) หากภาวะ hypoperfusion ไม่ได้รับการแก้ไขภายใน 1 ชั่วโมงจะเกิด acute tubular necrosis (ATN) (intrinsic renal cause) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาบางชนิดที่อาจมีผลเสียต่อไต เช่น aminoglycosides, dextran, mannitol, diuretics, NSAIDs จะสามารถทำให้เกิด ischemic-nephrotoxic ATN ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจช่วยแยกได้ว่าเกิดจาก prerenal, intrinsic renal หรือ postrenal cause (ตารางที่ 1) ใน prerenal ARF ผู้ป่วยมักจะมี oliguria ร่วมกับค่า BUN และ creatinine (Cr) สูงขึ้น ในบางรายที่ได้รับสารน้ำ เลือดและส่วนประกอบของเลือด เพื่อแก้ไขอาการเลือดออกปริมาณมาก อาจเกิด pulmonary edema ตามมาได้^{1-7,18}

ภาวะ: Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

International Consensus Conference on Pediatric Sepsis ได้ให้คำนิยามของภาวะ organ dysfunction criteria ในเด็ก¹⁹ ประกอบด้วยระบบ cardiovascular, respiratory, neurologic, hematologic, renal และ hepatic รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2 สำหรับค่าปกติของ vital signs และจำนวนเม็ดเลือดขาวตามอายุ แสดงในตารางที่ 3

MODS หมายถึง ภาวะที่มีอวัยวะทำงานผิดปกติ (organ dysfunction) ตั้งแต่ 2 ระบบ (≥ 2) ขึ้นไป²⁰⁻²⁶

ตารางที่ 1 Laboratory evaluation of acute renal failure¹⁸

Test	Prerenal	Intrinsic renal	Postrenal
BUN/Cr ratio	>20	10-20	10-20
Urine specific gravity	>1.020	~1.010	<1.010
Urine osmolality	>350	>300	~300
Urine sodium	<20	>30	>40
Urine sodium	<1%	>2%	>3%
FE _{Na}	>40	<20	<20
Urine Cr/plasma Cr	Normal	ATN: dark granular casts, renal epithelial cells/casts	Normal
Urine microscopy	Hyaline casts	GN: RBCs, RBC casts, WBCs, proteinuria AIN: urine eosinophilia, WBCs, hyaline casts	Hyaline casts

AIN = acute interstitial nephritis; ATN = acute tubular necrosis; BUN = blood urea nitrogen; Cr, creatinine;

FF_{Na} = fractional excretion of sodium; GN = glomerulonephritis; RBC = red blood cell; WBC = white blood cell.

มักพบในผู้ป่วยที่มีปัญหา sepsis, mechanical หรือ thermal tissue injury, ischemia, ช็อก, มีเลือดออก รุนแรง, severe inflammation เช่น pancreatitis, erythrohemophagocytic syndrome โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้าหรือไม่ถูกต้อง organ dysfunction เหล่านี้เกิดจากภาวะ uncontrolled systemic immune response ของร่างกายต่อสิ่งกระตุ้นจากภายนอก ซึ่งจะเริ่มจาก local inflammatory response จะมีการหลั่ง mediators และ cytokines จาก activated inflammatory cells (macrophages, monocytes, neutrophils, lymphocytes) ทำให้เกิด endothelial cell injury ร่วมกับการกระตุ้น platelet ระบบ complement, coagulation และ kallikrein vascular permeability จะเพิ่มขึ้น ทั้ง procoagulant และ fibrinolytic pathway จะถูกกระตุ้น เกิด microvascular thrombosis ทั่วร่างกาย ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อและสมอง ทำให้เกิด systemic inflammatory response มี microcirculatory dysfunction oxygen demand จะเพิ่มขึ้น ขณะที่ oxygen delivery และ oxygen extraction ลดลง ทำให้มี metabolic dysregulation, microcirculatory

hypoxia และ organ dysfunction ในที่สุด^{20,24-26}

Tantalean JA และคณะ²⁵ ได้ทำการศึกษาพบว่า ร้อยละ 56 ของผู้ป่วย MODS จะมีภาวะ sepsis, severe sepsis หรือ septic shock ร่วมด้วย และจะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วย MODS ที่ไม่มีภาวะ sepsis (ร้อยละ 51.7 และ 28.9) นอกจากนี้ อัตราตายจะขึ้นกับจำนวน organ dysfunction²⁰⁻²⁶ อายุของผู้ป่วย² และการมีภาวะ sepsis^{23,25} ในรายที่มี organ dysfunction ≥ 4 ระบบขึ้นไป จะมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 88-100 ผู้ป่วยที่มีอายุ ≤ 12 เดือน จะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุ > 12 เดือน ถึง 17 เท่า²²

ดังนั้นในผู้ป่วย DSS ที่มีภาวะช็อกเป็นเวลานาน จึงสามารถกระตุ้นให้เกิด systemic inflammatory response ของร่างกายที่รุนแรง จนเกิดภาวะ MODS ตามมาได้ การเฝ้าระวังติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ร่วมกับการรักษาและให้สารน้ำที่ถูกต้อง เหมาะสม และทันท่วงที จึงเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย DHF/DSS เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตลอด จนภาวะ MODS ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย เสียชีวิต