TỦ SÁCH HỒNG PHỔ BIẾN KIẾN THỨC BÁCH KHOA
CHỦ ĐỀ : PHÒNG BỆNH & CHỮA BỆNH

GS TS BÙI ĐẠI

SỐT RÉT ÁC TÍNH Ở VIỆT NAM

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
VIỆN NGHIÊN CỨU & PHỔ BIẾN KIẾN THỨC BÁCH KHOA

SỐT RÉT ÁC TÍNH
Ở VIỆT NAM

GS BÙI ĐẠI

SỐT RÉT ÁC TÍNH
Ở VIỆT NAM

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

VIỆN NGHIÊN CỨU & PHỔ BIẾN KIẾN THỨC BÁCH KHOA

VIỆN NGHIÊN CỨU VÀ PHỔ BIẾN KIẾN THỨC BÁCH KHOA
INSTITUTE FOR RESEARCH AND UNIVERSALIZATION FOR ENCYLOPAEDIC KNOWLEDGE (IRUEK)
Văn phòng liên hệ: B4, P411 (53) TT Giảng Võ - Đường Kim Mã
Quận Ba Đình - Hà Nội.
ĐT (04) 8463456 - FAX (04) 7260335

Viện Nghiên cứu và Phổ biến kiến thức bách khoa là một tổ chức khoa học tự nguyện của một số trí thức cao tuổi ở Thủ đô Hà Nội, thành lập theo Nghị định 35/HĐBT ngày 28.1.1992. Giấy phép hoạt động khoa học số 70/ĐK - KHCNMT do Sở Khoa học Công nghiệp và Môi trường cấp ngày 17.7.1996.

Mục đích: Hoạt động nghiên cứu, phổ biến và ứng dụng khoa học nhằm mục đích phục vụ nâng cao dân trí và mục đích nhân đạo.

Lĩnh vực hoạt động khoa học và công nghệ:

1. Nghiên cứu các vấn đề văn hoá khoa học.
2. Biên soạn sách phổ biến khoa học công nghệ.
3. Biên soạn các loại từ điển.

Nhiệm vụ cụ thể: Trong những năm tới (từ 2001 đến 2005): phát huy tiềm năng sẵn có, Viện tổ chức *nghiên cứu một số vấn đề khoa học; biên soạn từ điển; biên soạn sách phổ biến kiến thức bách khoa* dưới dạng SÁCH HỒNG (sách mỏng và chuyên luận) phục vụ độc giả rộng rãi theo các chủ đề như *nông nghiệp và nông thôn; phòng bệnh và chữa bệnh; thanh thiếu nhi và học sinh, vv; phụ nữ và người cao tuổi, vv.*

Phương hướng hoạt động của Viện là dựa vào ***nhiệt tình say mê khoa học, tinh thần tự nguyện*** của mỗi thành viên.

Hoạt động khoa học của Viện theo hướng ***"Chuẩn hoá, hiện đại hoá, xã hội hoá"*** (Nghị quyết Đại hội IX)

Vốn hoạt động của Viện là vốn tự có và liên doanh liên kết. Viện sẵn sàng hợp tác với các cá nhân, tổ chức trong nước và ngoài nước hoặc nhận đơn đặt hàng nghiên cứu các vấn đề nêu trên.

Rất mong được các nhà từ thiện, các cơ quan đoàn thể và Nhà nước động viên, giúp đỡ.

Viện Nghiên cứu & Phổ biến kiến thức bách khoa

LỜI GIỚI THIỆU

Bệnh sốt rét và sốt rét ác tính là một bệnh khá nguy hiểm ở Việt Nam, nhất là ở nhiều vùng sâu, vùng xa, miền rừng núi Việt Nam: Năm 1999, có nước có trên 3,4 nghìn bệnh nhân sốt rét, trong đó có 1516 người bị sốt rét ác tính, và có 190 bệnh nhân tử vong.

Phòng và giảm chết do bệnh sốt rét ác tính hiện là mục tiêu hàng đầu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), của Chương trình phòng chống sốt rét quốc gia.

***"Sốt rét ác tính ở Việt Nam"** do GS TS Bùi Đại và cộng sự biên soạn là một chuyên luận khoa học trình bày nguyên nhân, triệu chứng, lâm sàng chẩn đoán, phòng ngừa điều trị bệnh sốt rét ác tính.*

Trân trọng giới thiệu với bạn đọc

Viện Nghiên cứu và Phổ biến kiến thức bách khoa

CÁC TÁC GIẢ

Chủ biên: *GS TSKH Bùi Đại*

(*Chủ nhiệm đề tài cấp Nhà nước "Đặc điểm dịch tễ lâm sàng và kinh nghiệm điều trị SRAT"*, mã số KY01.02 1991-1995).

Các cộng sư:

(*Chủ nhiệm, phó chủ nhiệm các đề tài nhánh thuộc đề tài KY 01.02*)

TS Lê Văn Don
PGS TS Nguyễn Thị Du
GS TS Vũ Bằng Đình
GS Vũ Văn Đính
BS Lý Bá Lộc
PGS TS Phạm Xuân Ngọc
GS Đào Ngọc Phong
PGS TS Nguyễn Văn Tảo
BS Sái Thế

Tập thể tác giả xin chân thành cảm ơn:

GS Trịnh Kim Ảnh
BS Trần Tịnh Hiền
TS Trần Quang Bính
D.A. Warrell
M.E. Molyneux
S. Looareesuwan
P.F. Beales

Viện SP-KST-CT Trung ương
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
Viện Vệ sinh phòng dịch Quân đội
Quân Y viện 175

LỜI NÓI ĐẦU

1. Bệnh sốt rét (Bệnh SR) với thể nguy kịch sốt rét ác tính (SRAT) đang là một quan tâm hàng đầu của ngành y tế. Chỉ số mắc SR/1000 dân và chỉ số chết/10 vạn dân từ 1992 tới nay tuy đã giảm khá, nhưng vẫn còn cao ở nhiều vùng sâu, vùng xa, miền rừng núi Việt Nam.

"Phòng và giảm chết vì SRAT" hiện là mục tiêu hàng đầu của chiến lược phòng chống SR của Tổ chức Y tế thế giới, của chương trình phòng chống SR quốc gia từ 1991-1992, cũng như của chiến dịch "Đẩy lùi bệnh sốt rét" của Tổ chức Y tế thế giới phát động từ tháng 01-1998.

Công trình "Dịch tễ - lâm sàng và điều trị SRAT" quốc gia mã số KY01.02 đã cho thấy: "Muốn giảm chết vì SR, song song với nâng cao trình độ cấp cứu điều trị SRAT, còn phải tìm biện pháp giảm số lượng SRAT, ngăn ngừa hạn chế SR thể thông thường chuyển thành SRAT".

2. Cuốn sách này được viết với mục đích trao đổi với độc giả:

- Về biện pháp phòng chống SRAT nhằm giảm số lượng SRAT và giảm chết do SRAT.

- Và về một số vấn đề thuộc rối loạn tổn thương trong SRAT hiện còn đang được bàn luận.

3. Để giảm mắc SRAT, cuốn sách đề cập tới những quy luật, những yếu tố nguy cơ của SRAT cần được khắc phục hoặc phòng tránh; cuốn sách cho biết SRAT - ngoài những quy luật và yếu tố nguy cơ chung với SR - còn có những quy luật và yếu tố nguy cơ riêng của SRAT (xem Chương XII - 185-198). Cuốn sách nêu % chuyển đổi (%SRAT/SR thường) là một chỉ số dịch tễ cần được đăng kí để đánh giá sự tiến bộ trong công tác phòng ngừa SRAT.

4. Để giảm tử vong vì SRAT, cuốn sách giới thiệu một số kinh nghiệm chẩn đoán sớm SRAT, những triệu chứng dự báo SRAT những triệu chứng đầu tiên của SRAT thể não (trang 35-39), những kinh nghiệm chẩn đoán phân biệt SRAT thể não với Dengue xuất huyết thể não, với viêm não B, chẩn đoán phân

biệt hôn mê ở vùng SR lưu hành, ngoài ra còn đề cập tới một số sai lầm hay mắc phải trong chẩn đoán SRAT (Chương VIII, 84-94).

- Trong phần điều trị để đảm bảo SRAT được cấp cứu điều trị sớm ngày từ tuyến y tế ban đầu một yếu tố then chốt để giảm tử vong (xã, thôn, đại đội, cơ quan) sách giới thiệu kinh nghiệm dùng thuốc SR viên (artésunat viên artennisinin viên) ngay tại tuyến cơ sở trong điều kiện không sẵn thuốc tiêm và dịch truyền tình trạng này đã khiến nhiều tuyến y tế ban đầu lúng túng và vội vàng chuyển ngay bệnh nhân lên huyện, tỉnh, do đó việc cấp cứu điều trị SRAT đã bị trì hoãn dẫn đến xuất hiện nhiều biến chứng (Chương X, trang 129-132).

- Cũng để góp phần giảm tử vong, sách có đề mục Bậc thang điều trị (Chương X, mục 7, trang 163-164) trong đó có đề xuất sự phân nhiệm giữa các tuyến trong điều trị SRAT và đề nghị tuyến điều trị cơ bản đối với SRAT thể não đơn thuần (không có biến chứng phủ tạng) là tuyến bệnh viện huyện; thực trạng hiện nay nhiều bệnh nhân SRAT không đươc xử trí sơ bộ tại tuyến cơ sở và được chuyển thẳng tới bệnh viện tỉnh, vượt qua tuyến bệnh viện huyện, khi tới tỉnh đã có biến chứng nặng.

5. Để nâng cao trình độ và chất lượng cấp cứu điều trị SRAT, cuốn sách giới thiệu:

- Những kinh nghiệm điều trị đặc hiệu đã được đúc kết bởi nhiều nhà khoa học trong nước và được rút ra từ công trình KY01.02 (trang 123-135).

- Kinh nghiệm dùng dịch truyền và điện giải dựa trên cơ sở nghiên cứu thăm dò rối loạn nước điện giải và huyết động trong SRAT (trang 135-136).

- Kinh nghiệm xử trí co giật với cách dùng thuốc theo 4 mức độ co giật (trang 137-138).

- Kinh nghiệm cấp cứu suy tuần hoàn theo 3 nguyên nhân cần được phân biệt: do mất nước điện giải, do trạng thái sốc nhiễm độc trong SRAT, và do nhiễm khuẩn bội nhiễm (viêm phổi, gram (-) (trang 139-141).

- Kinh nghiệm cấp cứu suy hô hấp theo 4 nguyên nhân: ứ đọng đờm rãi, khó thở do viêm phổi, hoặc nhiễm khuẩn huyết, rối loạn thở do nhiễm toan và phù phổi cấp (trang 141-142).

- Kinh nghiệm cấp cứu suy thận cấp, yêu cầu phân biệt suy thận cấp chức năng (thường có lúc ban đầu) với suy thận cấp thực thể để chỉ định bổ sung dịch, hoặc thẩm phân, màng bụng - thẩm phân máu được hợp lý.

6. Cuối cùng cuốn sách đề cập tới một số rối loạn và tổn thương phủ tạng trong SRAT đang là những vấn đề nóng trong y văn và nhiều Hội nghị - Hội thảo. Đó là:

- Tổn thương gan trong SR và SRAT: giới hạn ở quá trình thoái hoá hoại tử nhu mô gan hay có cả quá trình viêm thâm nhiễm tế bào lâm ba trong tổ chức trung diệp "Viêm gan SR" (trang 55-57).

- Tổn thương não trong SRAT thể não: có phù nề não hay không và mức độ phù nề. Cuốn sách lưu ý cần phân biệt phù nề nội khoa (ở viêm não, SRAT thể não, Dengue xuất huyết thể não, các Hội chứng não cấp) không hoặc ít kém theo tăng áp lực sọ não, với phù nề ngoại khoa (ở u não, áp xe não, xuất huyết não nặng) thường kèm theo tăng áp lực nội sọ não (trang 70-72 và trang 96-101).

-Vai trò Cytokine trong cơ chế bệnh sinh SRAT (trang 110-116).

Cuối cùng, tập thể tác giả cuốn sách chân thành cảm ơn GS Trịnh Kim Ảnh, BS. Trần Tịnh Hiền, TS Trần Quang Bích, các ông D.A. Warrell, M.E. Molyneux, P.F. Beales, S. Looaresuwan, Viện SR-KST-CT Trung ương, Viện Vệ sinh Phòng dịch Quân đội, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Quân y viện !75 đã đóng góp cho sách nhiều tư liệu quý báu.

Cuốn sách chắc còn nhiều sai sót và khiếm khuyết, chúng tôi mong nhận được sự góp ý và vô cùng biết ơn.

Chủ biên

GS TSKH Bùi Đại

CHƯƠNG I

SƠ LƯỢC TÌNH HÌNH SỐT RÉT ÁC TÍNH Ở VIỆT NAM (TỪ 1981 ĐẾN 1999)

Việt Nam là một nước trong vùng sốt rét lưu hành nặng. Chỉ số mắc sốt rét /1000 dân và chỉ số chết/10 vạn tuy giảm dần từ 1992 tới nay nhưng ở vùng rừng núi, vùng sâu - xa, tỉ lệ mắc bệnh vẫn cao.

Năm 1999, cả nước có 341.529 bệnh nhân sốt rét (4,4/1000 dân) thì có 1516 sốt rét ác tính (SRAT) (% chuyển đổi SRAT/SR = 0,44%), và 190 tử vong (% tử vong/SRAT 12,5%; chỉ số chết/10vạn : 0,25). Riêng khu vực Tây Nguyên và các tỉnh Nam Trung Bộ chiếm 40,5% và 26,8% tổng số SRAT cả nước, 55,7% và 24,2% tổng số tử vong của cả nước (106/190 và 46/190) (Trích báo cáo tổng kết công tác Phòng chống sốt rét 1999 - Viện sốt rét kí sinh trùng côn trùng Trung ương, tháng 01. 2000).

"Phòng và giảm chết vì sốt rét ác tính" hiện là mục tiêu hàng đầu của chiến lược phòng chống sốt rét của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) từ tháng 10.1992, cũng như của chiến dịch "Đẩy lùi bệnh sốt rét" (Roll Back Malaria) được (WHO) phát động tháng 1.1998. Như vậy muốn giảm chết do SR, việc dự phòng, cấp cứu và điều trị SRAT là biện pháp then chốt.

Ở Việt Nam, *số SRAT* của cả nước tăng dần từ năm 1981, đến 1991 đạt đỉnh cao, từ năm 1992 giảm xuống nhanh (2822 - năm 1981; 5381 - năm 1985; 10.470 - năm 1988; 31741 - năm 1991;

26553 -năm 1992; 4222 - năm 1995; 1530 - năm 1997; 1447 - năm 1998; và 1516 - năm 1999) *(bảng 1)*.

Số bệnh nhân chết cũng tăng dần từ 1981, năm 1991 đạt đỉnh cao, từ 1992 giảm dần tới 1997, đến 2 năm gần đây 1998 và 1999 có tăng hơn một chút (1152 - năm 1981; 1412 - năm 1985; 2465 - năm 1988; 4646 - năm 1991; 2658 -năm 1992; 348 - năm 1995; 152 - năm 1997; 183 - năm 1998; 190 - năm 1999) (*bảng 1*).

Tỉ lệ chuyển đổi SR thành SRAT duy trì ở mức trên dưới 0,50% trong giai đoạn 1981 -1986, từ 1987 tăng dần lên đạt đỉnh cao 2,99% năm 1991, từ năm 1992 lại giảm dần xuống mức 0,37 - 0,44% trong 2 năm 1998 và 1999 (~0,50% -năm 1981-86; 0,69% - năm 1987; 1,4% - năm 1989; 2,99% -năm 1991; 2,09% - năm 1992; 0,93% - năm 1994; 0,63% -năm 1995; 0,37% -năm 1998; 0,44% - năm 1999) (*bảng 1*).

Tỉ lệ tử vong vì SRAT tại các cơ sở điều trị (số chết/số SRAT) giảm xuống nhanh từ 1981 đến 1991 (39% - năm 1981; 26,2% - năm 1985; 23,5% - năm 1988; 14,6% - năm 1991), nhưng từ 1992 - 1999 tốc độ giảm chậm và chững lại, giao động ở mức 8% - 12% (10% - năm 1992; 8,2% - năm 1995; 9,9% - năm 1997; 12,5% - năm 1999) (*bảng 1*)

Biến động của tình hình SRAT và các chỉ số liên quan từ 1981 - 1999 trên bảng 1 cho thấy:

- SRAT và các chỉ số (số SRAT, số chết, % chuyển đổi) đều tăng từ 1981 đến 1991 là những năm đỉnh cao, sau đó giảm dần xuống mức ổn định.

- Số bệnh nhân chết vì SR không thường xuyên biến động thuận với số bệnh nhân SR *(hình 1A)*

- Số lượng bệnh nhân chết nói chung biến động thuận với số lượng SRAT *(hình 1B)*.

- Số bệnh nhân SRAT phụ thuộc một phần vào số bệnh nhân SR, và chủ yếu phụ thuộc vào tỉ lệ chuyển đổi, vào công tác dự phòng SRAT *(hình 1C)*.

- Tỉ lệ tử vong vì SRAT tại cơ sở điều trị (% số chết/số SRAT) không thường xuyên biến động tương ứng với biến động của tổng số chết *(hình 1B)*. Điều này nói lên trình độ cấp cứu và điều trị SRAT tại BV không phải là yếu tố duy nhất tác động vào số chết; và muốn giảm chết phải đạt hai yêu cầu: trước hết giảm số lượng SRAT bằng dự phòng SRAT, giảm % chuyển đổi và đồng thời nâng cao chất lượng cấp cứu và điều trị SRAT để giảm % tử vong.

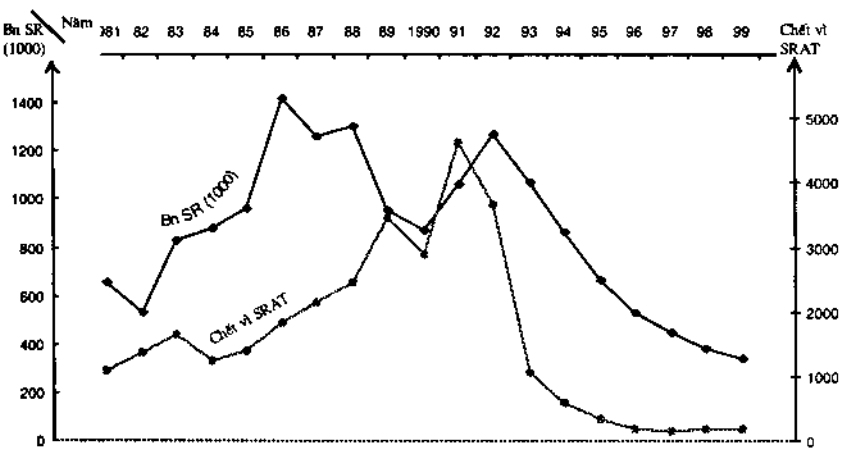
Tình hình SRAT hàng năm ở Việt Nam từ 1981 đến 1991 (số bệnh nhân SR, số SRAT, % chuyển đổi SRAT/SR, số chết, % tử vong/SRAT) (xem bảng 1, và các hình 1A, 1B, 1C).

Bảng 1

Năm	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Số BN SR (nghìn)	654	527	830	875	958	1418	1264	1300	952	872
Số SRAT	2822	3950	4306	4199	5381	7056	8811	10470	13749	11613
% chuyển đổi SRAT	0,44	0,74	0,51	0,47	0,56	0,49	0,69	0,80	1,4	1,33
Số chết vì sốt rét	1152	1368	1659	1256	1412	1838	2133	2465	3439	2911
% tử vong SRAT tại BV	39	34,6	38,5	29,9	26,2	26,0	24,2	23,5	25,0	25,0

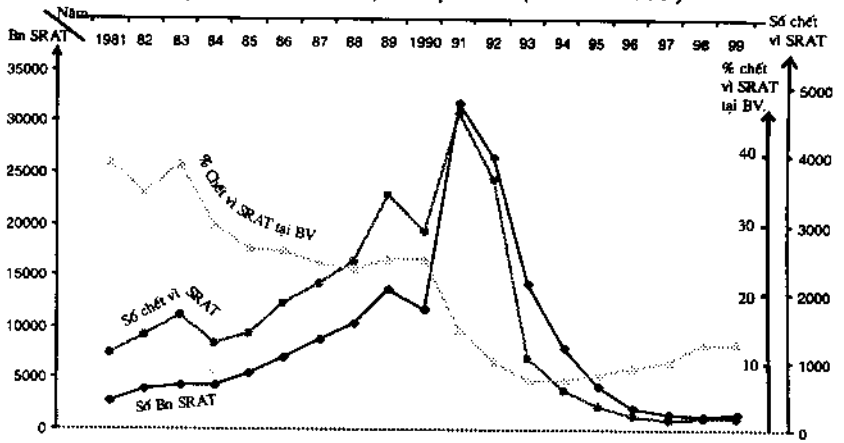
Năm	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Số BN SR(nghìn)	1060	1270	1067	861	665	533	445	383	341
Số SRAT	31741	26553	14308	8073	4222	2146	1530	1447	1516
% chuyển đổi (SRAT/SR)	2,99	2,09	1,34	0,93	0,63	0,40	0,34	0,37	0,44
Số chết vì SR	4646	2658	1054	604	308	198	152	183	190
% tử vong/SRAT tại BV	14,6	10,0	7,3	7,4	8,2	9,2	9,9	12,6	12,5

Hình 1A: Số bệnh nhân SR (1000) và số chết SR ở Việt Nam (từ 1981-1999)



Số chết vì SR không thường xuyên biến đổi thuận với số Bn SR: có 2 thời điểm bắt chéo:
- Từ năm 1986 - 1900: số mắc SR giảm nhưng số chết tăng, đạt đỉnh cao 1991
- Từ năm 1991 - 1992: số mắc SR tăng, nhưng số chết vì SR giảm

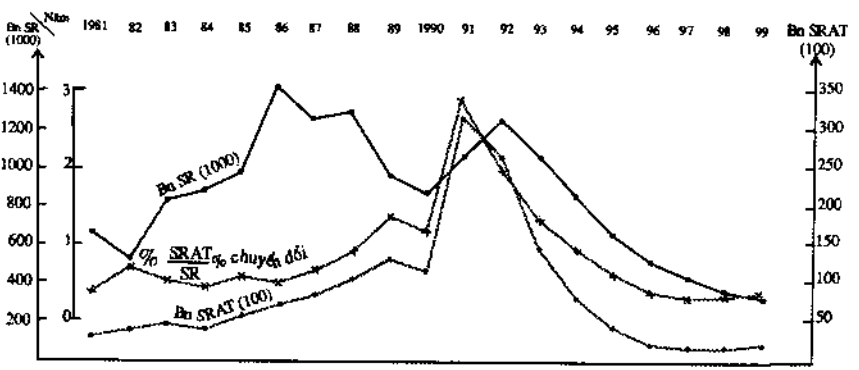
Hình 1B: Số Bn SRAT, số chết vì SRAT, và % tử vong vì SRAT tại Bệnh viện (% chết/SRAT) ở Việt Nam (từ 1981-1999)



- Số chết vì SRAT (●—●) trong 19 năm qua (81-99) thường biến đổi thuận với số Bn SRAT (◆—◆)
- % chết vì SRAT tại bệnh viện (◄—►) không song song với số chết do SRAT.

Từ 1981 đến 1991: % chết do SRAT tại BV giảm nhưng tổng số chết vì SRAT gia tăng, điều này nói lên "Muốn giảm chết, cơ bản phải làm giảm số SRAT bằng biện pháp phòng chống SRAT.

Hình 1C: Số Bn SR, số SRAT và tỉ lệ chuyển SR thành SRAT (%SRAT/SR) ở Việt Nam (từ 1981-1999)



Số Bn SRAT (●—●) không biến động song song với Bn SR (●—●): Từ 86 đến 90 số Bn SR giảm nhưng số SRAT tăng dần, đạt đỉnh cao năm 1991.

Bn SRAT tăng hay giảm phụ thuộc vào số lượng SR (% mắc SR) cao hay thấp, và còn phụ thuộc vào hiệu quả ngăn ngừa SRAT và vào % chuyển đổi SR thành SRAT

(% SRAT/SR còn gọi là % chuyển đổi)

So sánh trong cả nước, sự phân bố và tử vong của SRAT không đều: riêng năm 1999, số SRAT của Miền Nam (tính từ Quảng Bình trở vào, 33 tỉnh) chiếm 95,5% tổng số SRAT của cả nước (1449/1516), 3 khu vực có nhiều SRAT là Tây Nguyên (40,5%), Nam Trung Bộ (26,8%) và Đông Nam Bộ (24,8%) *(xem hình 2)*.

Về số bệnh nhân tử vong, Tây Nguyên chiếm 55,7% tổng số chết của cả nước (106/190), Nam Trung Bộ chiếm 24,2% (46/190) và Đông Nam Bộ là 12,1% (23/190) còn Miền Tây Nam Bộ (đồng bằng sông Cửu Long) chỉ có 9 ca tử vong (4,73%), cả Miền Bắc (từ Hà Tĩnh trở ra - đồng bằng sông Hồng và Bắc Trung Bộ) chỉ có 6 ca tử vong chiếm 3,15% *(xem hình 3)*.

* Thực trạng phân bố SRAT và tử vong vì SRAT năm 1999 ở Việt Nam cho thấy:

- SRAT xảy ra chủ yếu ở Miền Nam (95,5% năm 1999) hay gặp ở những vùng núi rừng và những tỉnh có nhiều rừng núi (Tây Nguyên, Nam Trung Bộ và Đông Nam Bộ). Tây Nguyên có SRAT ở cả 4/4 tỉnh, Nam Trung Bộ có SRAT ở cả 11/11 tỉnh, Đông Nam Bộ có ở 5/5 tỉnh. Riêng Tây Nam Bộ có SRAT ở 8/13 tỉnh. Khu vực Miền Bắc số SRAT chiếm có 4,5% tổng số của cả nước, gặp chủ yếu ở 3 tỉnh Bắc Trung Bộ (3/3), 5/25 tỉnh của đồng bằng sông Hồng.

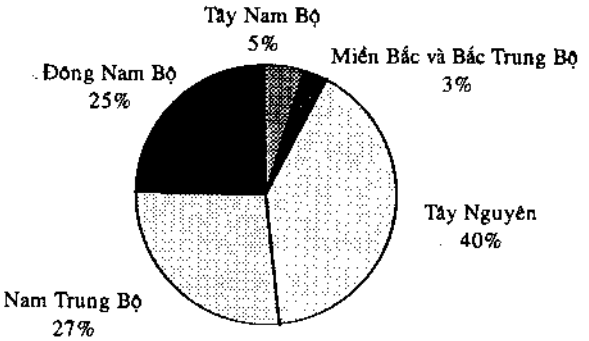
- Bốn tỉnh có nhiều SRAT nhất trong cả nước là Đắc Lắc, Bình Phước, Gia Lai và Đồng Nai (từ 103 ca đến 316 ca). Sáu tỉnh có từ 50 đến 100 ca (Lâm Đồng, Quảng Bình, Quảng Trị, Bình Định, Khánh Hoà, Bình Thuận). Tất cả 10 tỉnh trên đều thuộc Tây Nguyên, Miền Đông Nam Bộ và Nam Trung Bộ.

- Số chết vì SRAT cũng phân bố tương tự như số SRAT nhưng có điều đáng lưu ý là: (%) phân bố của tử vong ở Tây Nguyên vượt trội hơn % phân bố SRAT của Tây Nguyên (55,7% so với

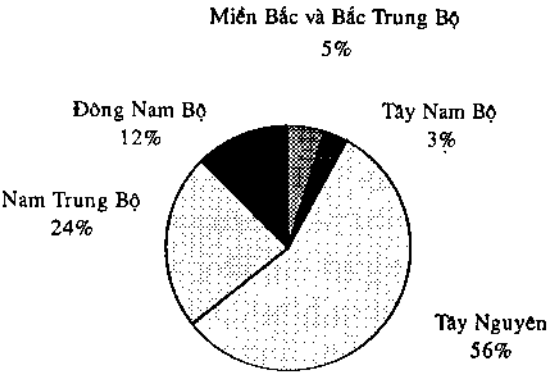
40,5%); (%) phân bố của tử vong ở Đông Nam Bộ giảm thấp hơn hẳn % phân bố về SRAT của Đông Nam Bộ (12,1% so với 24,8%).

Như vậy, công tác dự phòng, phát hiện sớm, can thiệp kịp thời giữa hai vùng có khác nhau: Tây Nguyên còn là vùng gặp khó khăn nhất trong giảm SRAT và nhất là giảm tử vong.

*Hình 2: **Phân bố SRAT ở VN năm 1999 - 1516 ca SRAT***



*Hình 3: **Phân bố tử vong vì SRAT ở VN năm 1999 190 ca tử vong***



CHƯƠNG II

ĐỊNH NGHĨA, THUẬT NGỮ VÀ PHÂN LOẠI

1. Định nghĩa

Sốt rét ác tính là một thể sốt rét nguy kịch do P.falciparum gây ra, làm rối loạn huyết động, tắc nghẽn trong vi tuần hoàn phủ tạng, nhất là não. Bệnh có tổn thương nhiều ở phủ tạng, não, gan, lách, thận, tim, phổi,... chủ yếu do giảm tưới máu, thiếu O_2 tổ chức. Lâm sàng sốt rét ác tính đa dạng, có nhiều thể bệnh, phổ biến nhất là thể não (85%). Tỉ lệ mắc sốt rét ác tính trong tổng số sốt rét - còn gọi là tỉ lệ chuyển đổi sốt rét ác tính từ 0,12% - 3,17%, tùy theo quần thể mắc sốt rét đã có miễn dịch một phần hay chưa, được can thiệp sớm hay muộn. Năm 1997, tỉ lệ chuyển đổi sốt rét ác tính ở Việt Nam là 0,34%. Sốt rét ác tính là bệnh có tỉ lệ tử vong cao, chết/sốt rét ác tính là 7,3% - 14,6% (năm 1991 - 1999) tuỳ theo thể sốt rét ác tính, cơ địa bệnh nhân, cấp cứu nhanh hay chậm; tỉ lệ chết vì sốt rét trên 10 vạn dân là 2 - 3%.

2. Những thuật ngữ đã dùng cho sốt rét ác tính

Năm 1987, Manson Bahr và Dr.Bell (Manson's tropical diseases, 19th ed. 1987) đề xuất: sốt rét ác tính P.falc (Pernicious Falc Malaria) bao gồm sốt rét thể não, sốt rét lạnh giá... hội chứng phổi (Cerebral Malaria, Algid Malaria, Hepatorenal syndrom, Gastrointestinal syndrom, Pulmonary syndrom).

Năm 1988, W.H. Wernsdorfer, I.Mc Grégor và cộng sự trong sách chuyên khảo về sốt rét (2 tập) đã gọi tên là sốt rét cách nhật ác tính (malignant tertian malaria), đề cập đến những biểu hiện ác tính (pernicious manifestations) và biến chứng (complications) (trang 907, tập 1); biểu hiện ác tính bao gồm: sốt rét não, suy hô hấp cấp, phù phổi, sốt rét giá lạnh, hội chứng dạ dày, ruột, suy thận cấp...

Marc Gentilini và Bernard Duflo năm 1986 đã phân biệt sốt rét P.falc cơn thông thường (accès simple P.falc) với sốt rét P.falc cơn ác tính (accès pernicieux). Theo tác giả cơn sốt rét ác tính bao gồm những thể bệnh như: thể tâm thần, thể cuồng sảng, thể tiểu não, thể màng não, thể gan mật, thể giống tả, thể thận, đặc biệt có những thể sốt rét ác tính không hôn mê (formes non comateuses) (Medecine tropicale, 1986).

Năm 1991, Martin Danis và J.Mouchet, trong quyển Sốt rét (Paludisme, 1991), phân biệt cơn sốt rét ác tính (accès pernicieux) với những cơn sốt rét nặng hoặc biến chứng (accès graves ou compliques).

Nhưng từ năm 1986 - 1988, D.A.Warrell, M.E.Molyneux và P.F.Beals đề xuất thuật ngữ "Những thể nặng và biến chứng của sốt rét" (Severe and complicated Malaria - (tạp chí Transactions of the Royal society of Tropical Medicine and Hygiène, vol.80, 1986; Hội thảo WHO về sốt rét nặng và biến chứng năm 1985, 1988).

2.1. Phân tích thuật ngữ: "Sốt rét nặng và biến chứng":

Trong thực tế, không có một thuật ngữ nào đầy đủ.

D.A.Warrell và cộng sự đề xuất tên gọi là *"Sốt rét nặng biến chứng"* với hai mục đích:

- Nâng cao cảnh giác của cán bộ y tế để theo dõi phát hiện những triệu chứng nặng của sốt rét.

- Mô tả mọi biểu hiện cần được thông báo đầy đủ trong các công trình nghiên cứu về thể nặng của sốt rét.

Tác giả nêu ra 10 biểu hiện sốt rét nặng và 5 biểu hiện nặng khác là tiêu chuẩn nặng tuỳ theo từng vùng và từng lứa tuổi.

Mười tiêu chuẩn nặng là:

1. Sốt rét thể não (có hôn mê).

2. Thiếu máu nặng (Hb< 5g/100ml).

3. Suy thận (nước tiểu <400ml/24 giờ và creatinin huyết thanh >265μmol/l).

4. Phù phổi cấp hoặc ARDS.

5. Hạ đường huyết (glucose máu <2,2mmol/l).

6. Choáng - trụy mạch (huyết áp <70mmHg).

7. Xuất huyết - đông máu rải rác nội mạch.

8. Co giật toàn thân >2 cơn/24 giờ.

9. Tan huyết (pH máu động mạch <7,25, bicarbonat huyết tương <15mmol/1.

10. Đái ra huyết cầu tố (do sốt rét, không do thuốc sốt rét và thiếu GCPD).

Năm tiêu chuẩn nặng khác tuỳ theo vùng và lứa tuổi là:

1. Ý thức rối loạn nhưng chưa hôn mê thực sự.

2. Bệnh nhân rất mệt: không ngồi, không đi được.

3. Mật độ kí sinh trùng cao >5%.

4. Da vàng (bilirubin >50μmol/l).

5. Sốt cao (nhiệt độ hậu môn >40°C).

Thuật ngữ sốt rét nặng và biến chứng của D.A.Warrell với những tiêu chuẩn trên không sát thực tế ở những vùng sốt rét nặng: triệu chứng thiếu máu (hồng cầu <1,5 triệu) gặp ở cả những cơn sốt rét thường tại vùng sốt rét nặng thậm chí ở cả những người ngoài cơn sốt rét; 2 dấu hiệu (hạ đường huyết và tan huyết) khó thực thi ở tuyến cơ sở; 3 triệu chứng (mật độ kí sinh trùng cao >5%, da vàng - bilirubin >50μmol/l, sốt cao - nhiệt độ hậu môn >40°C) đều có thể xảy ra ở những bệnh nhân sốt rét thường và sốt rét nặng.

Cũng vì vậy, khi ứng dụng vào Việt Nam, việc chẩn đoán xác định sốt rét nặng và biến chứng (thay cho thuật ngữ sốt rét ác tính) đã có tình trạng chẩn đoán SRAT quá mức (hyperdiagnosis) và từ đó tỉ lệ sốt rét ác tính/sốt rét không đúng thực trạng, việc quản lí ngăn ngừa sốt rét thường chuyển thành sốt rét ác tính gặp khó khăn.

2.2. Thuật ngữ "Sốt rét ác tính"

Cuộc hội thảo năm 1995 do Bộ Y tế Việt Nam và Ban chủ nhiệm chương trình Quốc gia phòng chống sốt rét chỉ đạo, gồm các giáo sư và chuyên gia về sốt rét như Trịnh Kim Ảnh, Vũ Thị Phan, Đào Đình Đức, Phạm Song, Lê Ngọc Trọng, Lê Đăng Hà, Trần Tịnh Hiền, Nguyễn Văn Kim, Lê Đình Công, Bùi Đại... đã có những nhận xét trên và nhất trí dùng thuật ngữ sốt rét ác tính để chỉ những trường hợp sốt rét rất nặng, kịch phát với những tiêu chuẩn chủ yếu và phổ biến (nhất là hôn mê - chiếm 85%).

Mọi bệnh nhân sốt rét (kí sinh trùng +) bị hôn mê đều gọi là sốt rét ác tính thể não. Trong SRAT thể não có thể não đơn thuần, có thể não kèm theo một hay nhiều tổn thương phủ tạng khác (thận, phổi, gan, tim, ống tiêu hoá...).

Ngoài ra, có một số trường hợp sốt rét ác tính không hôn mê, nhưng biểu hiện nổi bật tổn thương ở phủ tạng (ngoài não); những thể sốt rét ác tính ở phủ tạng (không hôn mê) hiếm và chiếm khoảng 15% tổng số sốt rét ác tính: ở những thể này, rối loạn tắc nghẽn vi mạch gây giảm tưới máu và thiếu O_2 tế bào đã nổi trội lên ở 1-2 phủ tạng (hội chứng gan, mật, suy thận cấp, suy hô hấp (phù phổi, ARDS), hội chứng dạ dày-ruột, hội chứng sốc trụy mạch).

Với thuật ngữ sốt rét ác tính quan niệm như trên, thì việc phát hiện, chẩn đoán sốt rét ác tính sẽ dễ dàng và chính xác hơn.

3. Phân loại sốt rét ác tính (nghiên cứu trên 3004 bệnh nhân)

Sốt rét ác tính bao gồm hai nhóm: nhóm sốt rét ác tính có hôn mê còn gọi là SRAT thể não chiếm đa số, và nhóm sốt rét ác tính có hội chứng phủ tạng (không hôn mê) còn gọi là SRAT thể phủ tạng hiếm hơn.

a. Sốt rét ác tính thể não (sốt rét P.fal có hôn mê, rối loạn ý thức): loại này chiếm đa số. Trong 3.004 bệnh nhân có 2.509 bệnh nhân (83,5%) SRAT thể não, phân ra làm hai nhóm:

- Thể não đơn thuần
- Thể não phối hợp một hoặc nhiều hội chứng phủ tạng:
  + Não + suy tuần hoàn cấp/sốc
  + Não + suy thận cấp
  + Não + suy thở cấp (phù phổi/ ARDS)
  + Não + suy gan cấp...

b. Sốt rét ác tính các thể phủ tạng (không có hôn mê):

Trong số 3.004 bệnh nhân có 495 bệnh nhân (16,5%) không có hôn mê, chỉ có hội chứng phủ tạng đơn thuần. Tỉ lệ các thể SRAT phủ tạng so với tổng số ca SRAT như sau:

Suy tuần hoàn cấp (sốc):	162 bệnh nhân (5,4%)
Rối loạn tiêu hoá nặng (giống tả):	90 bệnh nhân (3%)
Suy gan cấp:	71 bệnh nhân (2,4%)
Suy thận cấp:	44 bệnh nhân (1,4%)
Phù phổi cấp/ARDS:	26 bệnh nhân (0,8%)
Hội chứng bụng cấp:	102 bệnh nhân (3,4%)
Xuất huyết/CIVD	
Đái huyết cầu tố[1]	

CHƯƠNG III

TRIỆU CHỨNG VÀ CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT ÁC TÍNH THỂ NÃO

1. Triệu chứng sốt rét ác tính thể não

Chia làm hai thể: thể não đơn thuần và thể não đã có biến chứng phủ tạng.

1.1. Sốt rét ác tính thể não đơn thuần:

a. Khởi phát: sốt rét ác tính thể não khởi phát có thể đột ngột (20 - 30%), hoặc từ từ sau một số cơn sốt rét (70 - 80%). Trong lúc đang sinh hoạt lao động bình thường, người bệnh đột ngột bất tỉnh kèm theo vật vã, cuồng sảng, hoặc lên cơn co giật kiểu động kinh trong khoảng 10 - 20 giây đến 1 - 2 phút trở lại. Có 70-80% trường hợp sốt rét ác tính xuất hiện từ từ sau một số ngày có cơn sốt rét, bệnh nhân từ tỉnh táo chuyển dần sang sốt li bì, mê sảng lảm nhảm, dần dần rối loạn định hướng rồi vào hôn mê. Trường hợp này cũng có thể xuất hiện cơn co giật kiểu động kinh nhưng muộn hơn.

b. Hôn mê (rối loạn ý thức): hôn mê ở sốt rét ác tính thể não đại bộ phận là hôn mê không có triệu chứng thần kinh định khu. Nó thường phát triển qua ba giai đoạn: giai đoạn đầu khờ khạo hoặc hưng phấn, kích thích (vật vã, lảm nhảm, mê sảng) rồi hôn mê nông, tiếp đến hôn mê sâu (theo thang điểm Glasgow) (hình 4). Trong quá trình phục hồi, lại có thể trở lại giai đoạn cuồng sảng như lúc đầu trước khi tỉnh hẳn (cuồng sảng cả về vận động

và lời nói; có trường hợp khi chuyển dần sang tỉnh, bệnh nhân la hét, cáu gắt, chạy lung tung, trốn ra khỏi bệnh viện).

Thông thường, nếu phục hồi, hôn mê kéo dài 1 - 3 ngày, đa phần không quá 6 ngày. Rất ít trường hợp kéo dài tới 10 - 15 ngày và loại này thường do đã có biến chứng nhồi máu hoặc xuất huyết trong não, khó hồi phục. Có trường hợp bệnh nhân vào hôn mê trong cơn sốt và khi hết sốt lại tỉnh, sau khi tỉnh thường ít để lại di chứng, hãn hữu có trường hợp giảm thông minh, giảm trí nhớ, đần độn...

c. Khám mắt và soi đáy mắt: có khoảng 15% bệnh nhân có xuất huyết võng mạc (Kayembe 1980...); phản xạ giác mạc, đáy mắt và đồng tử bình thường; hay gặp nhãn cầu nhìn hai phía (Warrell, 1983) (hình 19).

d. Cơn co giật kiểu động kinh (hình 5): xảy ra ở khoảng 20 - 30% bệnh nhân. Có trường hợp co giật sớm vào ngày đầu tiên, thường xảy ra ở những bệnh nhân khởi phát đột ngột. Cũng có khi co giật xuất hiện muộn hơn ở những bệnh nhân hôn mê sâu, nhiễm toan cao và tiên lượng nặng hơn. Cơn co giật thường bắt đầu ở cả hai bên: giật ở ngọn chi, cơ nhai, nhãn cầu rồi chuyển sang co giật toàn thân đều cả hai bên: toàn thân duỗi thẳng, mắt giật, nhãn cầu trợn ngược, hàm nghiến chặt, hai chân duỗi, hai tay co, hai bàn tay nắm giật đều đặn. Đôi khi có sùi bọt mép trong cơn và đái sau cơn. Cơn giật có thể cục bộ kiểu Bravais-Jacksonien (giật bàn tay, bàn chân, cơ nhai nghiến chặt, giật nhãn cầu), hoặc toàn thân, kéo dài từ 10 - 20 giây hoặc 1 - 2 phút; trong cơn nặng thường khó thở, khò khè, ứ đọng đờm dãi, giảm thông khí. Cơn co giật toàn thân chia 3 mức độ:

- Độ 1: cơn ngắn và thưa, kéo dài khoảng 10 - 20 giây, vài ba cơn/ngày.

- Độ 2: cơn dài và mau, kéo dài trung bình 1 phút, cứ 1 - 2 giờ có 1 cơn, loại này nặng.

- Độ 3: cơn liên tục nối tiếp nhau, cuối cơn mặt đỏ tím, đe dọa ngừng thở do ùn tắc đờm dãi, co thắt cơ hô hấp trên và thanh khí quản. Loại này rất nguy kịch, yêu cầu hồi sức ngay.

e. Rối loạn cơ vòng: là triệu chứng hay gặp ở thể não, chiếm khoảng 60%. Trong giai đoạn kích thích, hưng phấn ban đầu bệnh nhân thường đái dầm; khi hôn mê sâu (giai đoạn ức chế) thường có cầu bàng quang, có nhu cầu xử lí bằng biện pháp từ thấp đến cao.

f. Triệu chứng thần kinh định khu: thường hiếm gặp, ít khi liệt khu trú; các phản xạ da bụng, da bìu, gân xương thường có đều hai bên, chỉ mất trong hôn mê sâu. Phản xạ bệnh lí bó tháp (Babinski, Gordon, Oppenheim Rossolimo, Meige...) hầu như không có; nếu xuất hiện thì có đều cả hai bên và không điển hình (nói lên bó tháp bị kích thích), hãn hữu mới gặp Babinski (+) một bên ở những trường hợp nặng có biến chứng nhồi máu hoặc xuất huyết ở một bên bán cầu. Tổn thương dây thần kinh sọ não (trừ dây vận nhãn), thường không có liệt. Trương lực cơ nói chung không thay đổi trừ cơ hàm (bệnh nhân hay nghiến răng trong cơn giật). Ở một số trường hợp nặng thấy có triệu chứng duỗi cứng, co cứng mất não, tăng trương lực cơ toàn thân, thậm chí cổ lật đằng sau, mắt nhìn lên trần (ở trẻ em) dễ nhầm là viêm màng não (hình 6). Nói chung, triệu chứng liệt khu trú không phải là đặc trưng của SRAT thể não.

g. Viêm màng não: rất ít gặp, dịch não tuỷ trong suốt, áp lực đôi khi tăng nhẹ, protein bình thường hoặc hơi cao (0,3 - 0,5), tế bào bình thường, các phản ứng viêm âm tính. Mười bốn trường hợp đã thăm dò DNT đều không có biểu hiện viêm.

h. Triệu chứng khác:

- Sốt: có thể liên tục (nếu là sốt rét sơ nhiễm) hoặc thành cơn (nếu là sốt rét tái phát). Nhiệt độ ở sốt rét ác tính hay diễn biến giao động kiểu W - M, thời gian cơn sốt thường dài hơn so với sốt rét thường (>15 giờ), có khi sốt chồng cơn 2-3 cơn/1 ngày, cơn trước chưa dứt đã xuất hiện cơn sau. Khoảng 10% trường hợp sốt rét ác tính thể não không sốt lúc khởi phát vào hôn mê, có hai khả năng:

+ Một là: trường hợp này là một thể giá lạnh (f.algide).

+ Hai là: rối loạn huyết động trong vi mạch não đã gây ra một tình trạng như sốc ở não tác động tới trung khu điều tiết thân nhiệt.

Ở trường hợp thứ hai, sau khi vào hôn mê vài giờ nhiệt độ bắt đầu tăng dần.

- Lách: chỉ sưng to và sờ thấy dưới bờ sườn ở những trường hợp sốt rét ác tính trên thể địa một bệnh nhân có tiền sử đã sốt nhiều năm, bị sốt rét tái phát nhiều lần. Nhiều trường hợp sốt rét ác tính không thấy lách sưng vì đang ở thời kì sốt rét sơ nhiễm.

- Kí sinh trùng sốt rét: không phải trường hợp sốt rét ác tính nào cũng thấy nhiều kí sinh trùng sốt rét ở máu ngoại vi. Thậm chí có khoảng 10 - 15% bệnh nhân không thấy kí sinh trùng sốt rét ở máu ngoại vi do hai nguyên nhân: hoặc kí sinh trùng P.fal tập trung phát triển trong mao mạch phủ tạng sâu, cộng thêm tình trạng ứ trệ tuần hoàn nên kí sinh trùng không ra máu ngoại vi; hoặc một số kí sinh trùng sốt rét có ra máu ngoại vi nhưng quá ít, thấp dưới ngưỡng phát hiện được kí sinh trùng.

Một số trường hợp có rối loạn tâm thần.

Tóm lại: sốt rét ác tính thể não diễn biến như một bệnh não cấp lan toả và đối xứng (encephalopathie aigue diffuse et symetrique), không có tổn thương định khu, hay có rối loạn cơ vòng và co giật kiểu động kinh. Trường hợp phục hồi, bệnh nhân thường tỉnh sau trung bình 1 - 3 ngày, ít khi quá 6 ngày, sau phục hồi thường ít để lại di chứng (1 - 2% ở Việt Nam); ở Thái Lan di chứng <5% (Warrell, 1983). Riêng ở Châu Phi, sốt rét ác tính thể não trẻ em để lại tới 10% di chứng liệt nửa người, run ngoại tháp, tổn thương dây thần kinh, mù, động kinh...) (Taylor và cộng sự, 1988, Padmini và Maneshwari, 1980, D.Browster- Warrell trích dẫn). Tỉ lệ di chứng quá cao này theo một số tác giả có liên quan tới biến chứng hạ đường huyết (Schmutzhard và Gerstenbradt, 1984...), ngoài ra do can thiệp không kịp thời và kém hiệu quả.

1.2. Sốt rét ác tính thể não có biến chứng phủ tạng:

Nếu sốt rét ác tính thể não được can thiệp muộn, sẽ phát sinh thêm nhiều biến chứng trong một số cơ quan phủ tạng, thường gặp (hình 7):

- Suy tuần hoàn cấp (trạng thái sốc).
- Rối loạn tiêu hóa (trạng thái giống tả).
- Suy gan cấp (vàng da).
- Suy thận cấp (thiểu, vô niệu).
- Suy hô hấp cấp, phù phổi cấp, hội chứng ARDS.
- Tan huyết dữ dội, đái ra huyết cầu tố.
- Rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu, xuất huyết.
- Rối loạn điện giải, giảm natri huyết.
- Hạ đường huyết.

Những trường hợp này được chẩn đoán là sốt rét ác tính thể não và phủ tạng (một hoặc nhiều phủ tạng tuỳ theo những hội

M. E. Mplyneux

*Hình 4: **Tư thế cổ ngược - lưng uốn cong (opisthotonas)*** ở 1 bệnh nhi SRAT thể não hôn mê sâu. Dịch não tuỷ bình thường

(xem trang 24)

D. A. Warrell

*Hình 5: **SRAT thể não***

Nhìn ngược - chúm môi - thở khò khè (trong cơn ruỗi cứng)

(xem trang 25)

Hình 6: ***SRAT thể não***
Tăng trương và ruỗi cứng mất não (xem trang 26)

Hình 7: ***SRAT thể não + phủ tạng***
Hôn mê, vàng da, suy thận (xem trang 28)

chứng phủ tạng nổi bật) (Trịnh Kim Ảnh và cộng sự - Bách khoa thư bệnh học- tập 2 - 1994, tái bản 2001). Chẩn đoán này có ý nghĩa tiên lượng và định hướng cho việc cấp cứu hồi sức.

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán sốt rét ác tính thể não

2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán sốt rét ác tính thể não:

*Bảng 2: **Những triệu chứng đặc trưng của sốt rét ác tính thể não***

Dấu hiệu đặc trưng	*Tần số %*	*Ghi chú*
1- Mắc sốt rét: Có kí sinh trùng P.fal Có sơn sốt	85 - 90% 90%	Có khoảng 10-15% không thấy kí sinh trùng ở máu ngoại vi lúc khởi phát; 10% lúc vào hôn mê nhiệt độ không cao, về sau tăng dần
2- Rối loạn ý thức (hôn mê)	100%	Hôn mê xuất hiện từ từ (70-80%) hoặc đột ngột (20-30%); các mức độ (thang điểm Glasgow); thường có giai đoạn bán mê; một số ít trường hợp biểu hiện rối loạn tâm thần.
3- Cơn co giật kiểu động kinh đều hai bên	30%	Xuất hiện sớm (khi vào hôn mê), hoặc muộn hơn (khi hôn mê sâu), cơn muộn thường nặng hơn.
4. Rối loạn cơ vòng Đái dầm Cầu bàng quang	60%	Giai đoạn đầu (cuồng sảng, vật vã, bán mê): thường đái dầm. Giai đoạn hôn mê sâu: có cầu bàng quang.
5. Thường không có triệu chứng định khu	95%	Ít gặp: liệt tháp, tổn thương ngoại tháp, hội chứng tiểu não, viêm màng não (<5%).
- Hiếm có triệu chứng định khu - Dấu hiệu bệnh lí bó tháp (Babinski...): ít gặp	<5% <10%	Nếu có Babinski (+): ít khi có một bên, thường có đều hai bên nhưng không điển hình (chỉ là dấu hiệu kích thích tháp)
6. Hôn mê diễn biến theo quy luật - Hôn mê dài <6 ngày - Trung bình 1-3 ngày - Ít khi >6 ngày	 85-90% 5 - 10%	Trường hợp phục hồi: thường tỉnh <6 ngày. Nếu trên 6 ngày vẫn chưa tỉnh, có hai khả năng: - Đã có biến chứng trong não: nhồi máu, xuất huyết, mất não. - Hoặc phải tìm căn nguyên khác.
7. Hồi phục thường hoàn toàn ít di chứng		

(Công trình SRAT KY01-02; 1995)

Có tiêu chuẩn (1) và (2) mắc bệnh sốt rét và hôn mê: đủ để chẩn đoán sốt rét ác tính thể não. Cần loại trừ một bệnh não do căn nguyên khác ở người mang kí sinh trùng: trường hợp này hiếm.

Tiêu chuẩn (1), (3), (5), (6) và (7): giúp chẩn đoán phân biệt sốt rét ác tính thể não với viêm màng não do virus.

Tóm lại: sốt rét ác tính thể não là một hội chứng não cấp xuất hiện ở một bệnh nhân mắc sốt rét do P.fal.

2.2. Các hình thái lâm sàng và tiên lượng SRAT thể não

SRAT thể não có thể được phát hiện sớm hay muộn với 5 hình thái lâm sàng khác nhau có ý nghĩa tiên lượng:

Về hội chứng thần kinh, tâm thần: sốt rét ác tính thể não được phân ra năm giai đoạn có ý nghĩa tiên lượng.

a. Cuồng sảng, bán hôn mê: bệnh mới khởi phát, đang ở giai đoạn đầu: bán hôn mê, hưng phấn kích động, vật vã, dẫy dụa, ú ớ, lảm nhảm, phản xạ có xu hướng tăng, thường đái dầm. Nếu bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn này tiên lượng tốt hơn cả. Hội chứng này gặp cả ở một số bệnh nhân từ hôn mê sâu đang chuyển sang tỉnh.

b. Hôn mê: bệnh nhân đã qua giai đoạn đầu, vào hôn mê sâu: các phản xạ giảm hoặc mất, thường có cầu bàng quang. Nếu bệnh nhân ở giai đoạn này tiên lượng không tốt bằng giai đoạn cuồng sảng bán mê, tuy trong thực tế cán bộ y tế thường lo lắng hơn trước bệnh cảnh cuồng sảng vật vã. Tiên lượng của bệnh cảnh hôn mê đánh giá bằng phân độ hôn mê theo thang điểm Glasgow hoặc theo phân độ 1, 2, 3.

c. Hôn mê có co giật kiểu động kinh: trạng thái này tiên lượng dè dặt, tuy nhiên với mức độ khác nhau. Nếu co giật xuất hiện

muộn (vào giai đoạn hôn mê sâu) tiên lượng xấu hơn co giật xuất hiện sớm (lúc mới vào bán hôn mê), co giật toàn thân nặng hơn co giật cục bộ, co giật cơn kéo dài (1 -2 phút) thường nguy kịch vì hay đe dọa ngừng thở cuối cơn. Nếu co giật kiểu động kinh kèm theo cơn duỗi cứng mất não, tăng trương lực cơ toàn thân tiên lượng lại càng dè dặt. Nếu trạng thái co giật kiểu động kinh kéo dài quá 3 - 6 ngày có thể gây tổn thương khó hồi phục ở não.

d. Hôn mê có triệu chứng định khu: một số trường hợp có dấu hiệu thần kinh khu trú rõ (có viêm màng não với dịch não tuỷ bệnh lí, hội chứng tháp với liệt cứng nửa người; hội chứng ngoại tháp, hội chứng tiểu não), thường là những trường hợp phát hiện muộn đã có biến chứng ở não tuỷ (viêm tắc tĩnh mạch, nhồi máu, nhũn não, xuất huyết đốm...). Những trường hợp sốt rét ác tính thể não có triệu chứng thần kinh định khu là những trường hợp hiếm gặp, bệnh cảnh không phải là điển hình của sốt rét ác tính thể não, cho nên trước khi chẩn đoán là sốt rét ác tính thể não có triệu chứng định khu cần loại trừ những chấn thương mới hoặc cũ ở sọ não. Đã có một số ca sốt rét ác tính thể não có liệt nửa người (lên cơn co giật kiểu động kinh, mồm méo lệch một bên, đầu quay về một bên, cả hai nhãn cầu nhìn sang một phía, xu hướng giật mạnh ở một bên) nhưng bệnh nhân có vết thương sọ cũ.

e. Rối loạn tâm thần: một số bệnh nhân sốt rét ác tính thể não có rối loạn tâm thần từ đầu với đầy đủ các biểu hiện: trầm uất, thao cuồng, mê sảng (mất định hướng, có ảo giác...), mê sảng, vô hệ thống (ngơ ngác, khờ khạo, nói những câu vô nghĩa không logic, mất khả năng tổng hợp được hoàn cảnh), khẩn trương (căng trương)...

Cơ cấu các hình thái thần kinh tâm thần của sốt rét ác tính thể não (733 bệnh nhân) khi nhập viện:

a- Cuồng sảng, bán hôn mê	135 bệnh nhân	18,4%
b- Hôn mê	336 bệnh nhân	45,8%
c- Hôn mê + co giật kiểu động kinh	228 bệnh nhân	31%
d- Hôn mê + triệu chứng định khu	8 bệnh nhân	1,8%
e- Rối loạn tâm thần	22 bệnh nhân	3,0%

Các hình thái lâm sàng sốt rét ác tính thể não phân chia như trên nhằm mục đích đánh giá tiên lượng bệnh nhân để cấp cứu và điều trị cho hợp lí. Tuỳ theo diễn biến của bệnh, bệnh được phát hiện sớm hay muộn và tuỳ theo chất lượng hiệu quả cấp cứu, những tỉ lệ trên có thể thay đổi.

2.3. Về mức độ rối loạn ý thức (hôn mê) có thể phân ra:

Hôn mê độ 1 (obtundation): ngủ gà, kích động, lẫn lộn, mất định hướng.

Hôn mê độ 2 (stupor): không đáp ứng với kích thích lời nói, còn đáp ứng với kích thích đau nhưng không chính xác.

Hôn mê độ 3 (deep coma): hôn mê sâu, không đáp ứng với kích thích đau nhưng còn phản xạ gân xương (3a) hoặc mất phản xạ gân xương nhưng còn phản xạ giác mạc, đồng tử (3b).

Phân theo thang điểm Glasgow

Bảng 3 - Thang điểm Glasgow (cho bệnh nhi chưa biết nói)

Mắt	- Nhãn cầu vận động theo hướng mặt của mẹ - Nhãn cầu vận động tự do	1 điểm 0 điểm
Đáp ứng vận động	- Phản ứng khu trú đúng với vị trí kích thích đau (a) - Rụt chân, tay khi kích thích đau (b) - Không đáp ứng	2 điểm 1 điểm 0 điểm
Đáp ứng lời nói	- Kêu la bình thường - Rên, kêu bất bình thường - Không đáp ứng	2 điểm 1 điểm 0 điểm

*Bảng 4 - **Thang điểm Glasgow (cho bệnh nhân lớn)***

(1)	(2)	(3)	
Mắt	- Mở	- Tự nhiên	4 điểm
		- Khi gọi hỏi	3 điểm
		- Khi cấu véo	2 điểm
	- Không đáp ứng		1 điểm
Đáp ứng lời nói		- Trả lời đúng	5 điểm
		- Không rõ ý, sai	4 điểm
		- Câu chữ không	3 điểm
		- Nói ú ớ khó hiểu	2 điểm
		- Không trả lời	1 điểm
Đáp ứng vận động		- Thực hiện theo lệnh	6 điểm
		- Phản ứng khu trú đúng vị trí kích thích (a)	5 điểm
		- Rụt chân, rụt tay bình thường (b)	4 điểm
		- Rụt chân, rụt tay nhưng bất bình thường	3 điểm
		-Đáp ứng duỗi (mất não)	2 điểm
		- Không đáp ứng	1 điểm

Chú thích:

(a) Kích thích đau: dùng khớp ngón tay cọ xát lên xương ức

(b) Kích thích đau: dùng đầu bút chì ấn vào gốc móng chân cái.

3. Chẩn đoán sớm sốt rét ác tính thể não

3.1. Ý nghĩa:

Để giảm tỉ lệ tử vong, hạn chế biến chứng ở sốt rét ác tính thể não cần được phát hiện chẩn đoán và can thiệp kịp thời. Hiệu lực cấp cứu và điều trị phụ thuộc chủ yếu vào chất lượng và thời gian can thiệp. Tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính thể não (1997) trung bình cả nước vào khoảng 10%, nhưng còn cao (> 20-30%) ở một số vùng núi do mạng lưới y tế chưa tốt, phát hiện sốt rét ác tính muộn. Tỉ lệ tử vong thường phụ thuộc vào thời gian can thiệp:

dưới 5% khi can thiệp sớm trong những giờ đầu, từ 5-10% khi can thiệp trong ngày 1e, từ 10-20% khi can thiệp từ ngày 2e và 20-30% khi bệnh nhân được xử trí từ ngày 3e vào lúc đã có biến chứng.

Phát hiện và can thiệp sớm sốt rét ác tính thể não từ thời kì "Dự báo sốt rét ác tính" (tiền ác tính) sẽ ngăn ngừa được bệnh nhân chuyển vào ác tính, và giảm được tỉ lệ sốt rét chuyển sang sốt rét ác tính còn gọi là tỉ lệ chuyển đổi.

3.2. Triệu chứng dự báo sốt rét ác tính thể não (hội chứng tiền ác tính):

Hội chứng tiền ác tính bao gồm những triệu chứng nặng dự báo sốt rét ác tính thể não (còn gọi là triệu chứng đe dọa ác tính). Những triệu chứng này thường có từ 1-2 ngày trước ở những trường hợp chuyển vào sốt rét ác tính thể não chậm.

Bùi Đại và cộng sự (1995) đã so sánh một nhóm 188 trường hợp sốt rét ác tính thể não được theo dõi từ giai đoạn trước hôn mê với một nhóm 449 trường hợp sốt rét thường: ở trong nhóm sốt rét ác tính những triệu chứng dự báo ác tính được ghi chép từ thời kì tiền ác tính.

Dưới đây là 10 dấu hiệu dự báo ác tính được sắp xếp vào một hội chứng gọi là "Hội chứng tiền ác tính" của thể não theo thứ tự giá trị OR, AR% và P (bảng 5).

Khi gặp triệu chứng dự báo ác tính không được đăng kí là sốt rét ác tính, nhưng cần triển khai cấp cứu điều trị như một sốt rét ác tính.

Hội chứng tiền ác tính (triệu chứng dự báo sốt rét ác tính thể não): so sánh 188 sốt rét ác tính thể não giai đoạn trước hôn mê với 449 sốt rét thường theo phương pháp ca bệnh/chứng.

Bảng 5

TT	Triệu chứng dự báo	OR	AR%	P
1	- Kiểu sốt: liên tục, giao động W-M, chồng cơn, 2-3 cơn/1 ngày, cơn sốt kéo dài >24 giờ	235	99,5	<0,001
2	- Đôi lúc lú lẫn, mất định hướng thoáng qua	220	99,5	<0,001
3	- Mất ngủ nặng, trắng đêm từ ngày 1e - 2^{e}	57,6	98,2	<0,001
4	- Mồ hôi vã thành giọt	42,1	97,6	<0,001
5	- Li bì hoặc kích thích (xao xuyến, vật vã hoặc bồn chồn chậm chạp)	18,6	94,6	<0,001
6	- Nhức đầu dữ dội (như búa bổ)	18,6	94,6	<0,001
7	- Có lúc đái dầm (tuy chưa hôn mê)	16,1	93,7	<0,001
8	- Nôn thốc tháo	7,1	85,9	<0,001
9	- Mật độ ký sinh trùng >40.000 kí sinh trùng/1mm^3	5,1	80,7	<0,001
10	- Ỉa lỏng toé nước	3,3	69,6	<0,001

(Công trình SRAT KY01-02, 1995)

Tóm lại: những triệu chứng dự báo sốt rét ác tính thể não tập trung vào 4 nhóm:

- Nhiễm trùng nhiễm độc nặng (số 1, 3, 6): kiểu sốt, nhức đầu nặng, mất ngủ trắng đêm.

- Dấu hiệu sớm dự báo rối loạn ý thức (số 2, 5, 7): li bì koặc kích thích, lẫn thoáng qua, đái dầm mặc dù chưa hôn mê.

- Rối loạn thần kinh thực vật nặng (số 4, 8, 10): mồ hôi đầm đìa, nôn thốc, ỉa lỏng toé nước.

- Mật độ kí sinh trùng cao (số 9).

Đáng lưu ý: tình trạng hồng cầu không có giá trị tiên lượng ác tính; giữa 3 nhóm hồng cầu: trên 3,5 triệu, từ 2,5 triệu đến 3,5 triệu và dưới 2,5 triệu trở xuống thì sự khác nhau về đe dọa ác tính không đủ ý nghĩa thống kê (P>0,05).

Mật độ kí sinh trùng cao trên 40.000/mm^3 nằm trong số triệu chứng dự báo thứ 9 (ý nghĩa dự báo thấp).

3.3. Triệu chứng đầu tiên của sốt rét ác tính thể não: (còn gọi là triệu chứng sớm của SRAT thể não).

Có hai kiểu khởi phát của sốt rét ác tính thể não:

a. Khởi phát đột ngột: người bệnh đang trong trạng thái bình thường bỗng nhiên xỉu xuống, ngã vật ra, vật vã, dãy dụa, ú ớ lảm nhảm, sau đó lờ đờ mê man bất tỉnh, không nói được, có khi chỉ nhìn theo, mắt trợn ngược, một số khi ngã ra lên cơn co giật kiểu động kinh. Kiểu khởi phát đột ngột gặp ở 20% bệnh nhân sốt rét ác tính (M.Barboten, J.Thomas, LL Sudré), 24,5% ở Bệnh viện K23 (14/57 ca), 33% ở Bệnh viện 108 (15/43 ca), 24,4% ở Bệnh viện C17 (17/70 ca). Ở kiểu này, triệu chứng đầu tiên dễ nhận biết, tuy nhiên vẫn phải loại trừ: chấn động não (vì thấy bệnh nhân ngã xuống đất, sây sát chảy máu đầu, và bất tỉnh), tai biến mạch máu não, cơn hôn mê hạ đường huyết (thường gặp trong điều kiện lao động nặng, ăn uống thiếu), cơn động kinh...

b. Khởi phát từ từ: sau một vài cơn sốt kèm theo triệu chứng dự báo (*xem bảng 5*), bệnh nhân chuyển dần vào hôn mê với những dấu hiệu đầu tiên:

- Khi quan sát: khờ khạo ngơ ngẩn, thờ ơ lãnh đạm, nói luôn miệng, la hét vô cớ, nói lẫn, hành động lẫn, vô lí, đi lại nhiều không lí do, lang thang, hoảng hốt sợ hãi, khóc lóc vô cớ vì hoang tưởng ám ảnh.

- Khi khám: gọi hỏi chỉ mở mắt, quên tên tuổi, nơi ở, trả lời không chính xác, lẫn lộn, dùng từ không chuẩn, ú ớ hoặc ngọng, không làm theo đủ mệnh lệnh, kích thích đau thấy chân tay rụt lại.

Chú ý: gặp những triệu chứng dấu hiệu trên phải coi là bệnh nhân đã chuyển vào sốt rét ác tính. Cần phân biệt triệu chứng sớm của SRAT thể não (chẩn đoán SRAT thể não đã xác định) với triệu chứng dự báo SRAT thể não (chưa xác định là SRAT thể não).

CHƯƠNG IV

LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT ÁC TÍNH THỂ PHỦ TẠNG

(không có hôn mê)

1. Các hội chứng phủ tạng của sốt rét ác tính

Có thể xuất hiện ở sốt rét ác tính thể não (thể não - phủ tạng), nhưng lẻ tẻ có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân không hôn mê (M.Gentilini và Bernard Duflo, 1986) và cũng được coi là sốt rét ác tính (Manson Bahr và Dr Bell, 1987; W.H.Wernsdorfer và I.Macgregor, 1988; M.gentilini và Bernard Duflo, 1987) với những tên gọi như: thể giá lạnh, thể giống tả, suy hô hấp - phù phổi, suy thận cấp, suy gan cấp... Trịnh Kim Ảnh và cộng sự (1994) xếp những trường hợp này vào nhóm sốt rét ác tính thể phủ tạng. Bùi Đại và cộng sự theo dõi phân loại 3004 bệnh nhân sốt rét ác tính trong 10 năm 1965 - 1974, đã gặp 2509 trường hợp có hôn mê bao gồm thể não đơn thuần và thể não phủ tạng (83,5%), và 495 trường hợp là sốt rét ác tính thể phủ tạng đơn thuần (không có hôn mê) (16,5%) bao gồm:

Thể suy tuần hoàn cấp/sốc	162 ca (5,4%)
Thể suy thận cấp	44 ca (1,4%)
Thể giống tả	90 ca (3%)
Thể suy gan cấp	71 ca (2,4%)
Thể phù phổi cấp/ARDS	26 ca (0,8%)

Thể xuất huyết/CIVD, thể đái huyết cầu tố, thể bụng cấp: 102 ca (3,5%) (Chẩn đoán, điều trị sốt rét dai dẳng, sốt rét ác tính, sốt rét đái huyết cầu tố - 1974, Bùi Đại).

Những trường hợp sốt rét ác tính thể phủ tạng đơn thuần (không hôn mê) là do rối loạn vi tuần hoàn - đã nổi trội ở một hoặc hai phủ tạng ngoài não; có thể vì phủ tạng đó sẵn có những tổn thương cũ... Sốt rét ác tính thể phủ tạng đơn thuần (không có hôn mê) hiếm gặp: thí dụ thể suy thận cấp chỉ có 1,4 % trong khi đó biến chứng suy thận cấp ở thể não phổ biến hơn nhiều. So với sốt rét ác tính thể não, sốt rét ác tính phủ tạng (không có hôn mê) khó xác định hơn, chẩn đoán dễ bị nhầm và dễ quá mức.

2. Chẩn đoán sốt rét ác tính thể phủ tạng đơn thuần (không hôn mê)

Tiêu chuẩn chẩn đoán SRAT thể phủ tạng đơn thuần như sau:

2.1. Thể sốc/suy tuần hoàn cấp:

- Có kí sinh trùng P.fal (+)

- $T^o > 39^o - 40^o$; hoặc $< 35^o - 36^o$ (thể giá lạnh - f.algid)

- Huyết áp < 80mmHg hoặc kẹt (< 50mmHg ở trẻ em 1-5 tuổi); sốc xuất hiện sớm trong 3 ngày đầu.

- Lạnh đầu chi.

- Nhớp mồ hôi.

- Đái ít.

- Hematocrit xu hướng cao, CVP bình thường, có khi tăng nhẹ.

Không coi là sốt rét ác tính thể sốc những trường hợp sau:

- Sốt rét có trụy tim mạch do mất nước (phổ biến ở những trường hợp sốt rét): sốt cao kéo dài, vã mồ hôi, nôn, huyết áp tụt,

CVP thấp, có dấu hiệu mất nước: trường hợp này chẩn đoán là sốt rét biến chứng tụt huyết áp do mất nước.

- Sốt rét có huyết áp thấp, mạch nhanh do hạ đường huyết: đây là một đặc điểm của hạ đường huyết. Gặp trường hợp này, chẩn đoán là sốt rét có biến chứng hạ đường huyết.

- Sốt rét có biến chứng sốc nhiễm khuẩn huyết gram (-): chẩn đoán là sốt rét ác tính hoặc sốt rét thường có biến chứng nhiễm khuẩn huyết gram (-) và sốc.

- Suy tuần hoàn trong giai đoạn hấp hối.

2.2. Thể giống tả/rối loạn tiêu hoá nặng:

- Có cơn sốt rét (T^O cao, P.fal +)

- Nôn mửa thốc tháo.

- Tiêu chảy nhiều lần, phân toàn nước không có nhầy mũi, máu.

- Mất nước điện giải nặng.

- Huyết áp tụt, mạch nhanh nhỏ.

Không coi là sốt rét ác tính thể giống tả những trường hợp sau:

- Có nôn mửa, tiêu chảy nhưng không mất nước và điện giải nhiều, không tụt huyết áp.

- Trường hợp tiêu chảy phân có nhày mũi, máu, kèm từng cơn đau quặn bụng (loại trừ một lị trực khuẩn hoặc một nhiễm Salmonella phối hợp với sốt rét).

2.3. Thể suy gan cấp:

- Có kí sinh trùng P.fal (+), có cơn sốt rét.

- Vàng da niêm mạc: tăng cả bilirubin tự do và kết hợp.

- Hoại tử nhu mô gan: men SGOT và SGPT cao, chỉ số Ritis >1.

- Có biểu hiện suy gan cấp: % prothrombin thấp (dưới 50 - 70%) NH_3 cao, xuất huyết, rối loạn ý thức (hôn mê).

Không coi là sốt rét ác tính thể suy gan cấp những trường hợp sau:

- Sốt rét thông thường có vàng da huyết tán với bilirubin tự do cao và men gan không cao, không có hôn mê gan. Trường hợp này chẩn đoán là sốt rét thông thường có biến chứng huyết tán nặng.

- Sốt rét có phối hợp viêm gan virus cấp hoặc mãn, HbsAg (+), không hôn mê. Trường hợp này chẩn đoán là sốt rét phối hợp viêm gan B cấp/mãn. Nếu không có dấu hiệu nhiễm virus B hoặc C/D/A... mà có dấu hiệu một viêm gan (bilirubin cao, men gan cao) đi kèm cơn sốt rét (P.fal+) thì chẩn đoán là SR có biến chứng viêm gan.

- Sốt rét đái huyết cầu tố: cần được phân biệt với SRAT thể suy gan cấp, vì thường không có hoại tử nhu mô gan nặng, bilirubin tăng chủ yếu phần tự do, hồng cầu thường tụt mạnh, bệnh nhân thường tỉnh táo, nước tiểu Meyer(+).

2.4. Thể suy thận cấp:

- Có kí sinh trùng P.fal (+), có cơn sốt rét.

- Suy thận cấp thực thể, xuất hiện sớm.

- Đái ít dưới 400ml/24 giờ ở người lớn, dưới 12ml/24 giờ ở trẻ em.

- Urê huyết trên 8,3mmol/l

- Creatinin huyết trên 265mmol/l

- Natri nước tiểu trên 30 - 40mEq/l

- Tỉ lệ creatinin U/creatinin P dưới 20

Không coi là sốt rét ác tính thể suy thận cấp những trường hợp sau:

- Suy thận cấp chức năng do mất nước, điện giải có dấu hiệu mất nước, đái ít, CVP dưới mức bình thường, Na niệu bình thường, tỉ trọng nước tiểu không thấp.

- Suy thận cấp thứ phát sau sốt rét ác tính thể sốc. Trường hợp này chẩn đoán là SRAT thể sốc biến chứng suy thận cấp.

- Suy thận cấp thứ phát sau sốt rét đái huyết cầu tố. Trường hợp này chẩn đoán là sốt rét đái huyết cầu tố biến chứng suy thận cấp.

2.5. Sốt rét ác tính thể phù phổi cấp/ARDS:

- Có kí sinh trùng P.fal (+), có cơn sốt.

- Phù phổi cấp xuất hiện sớm (khó thở nhanh, rên khò và ẩm ở hai phế trường, mạch nhanh nhỏ, tím tái sùi bọt hồng +/-, Xquang phổi(+).

- Không có suy tim trái.

- CVP bình thường hoặc thấp.

Không coi là sốt rét ác tính thể phù phổi cấp:

- Phù phổi cấp do bổ xung quá nhiều nước, quá tải: CVP cao, có dấu hiệu thừa nước, tĩnh mạch cổ nổi, gan to ra. Đây là một tai biến điều trị, không coi là SRAT thể phù phổi cấp.

- Phù phổi cấp lúc hấp hối.

2.6. Sốt rét ác tính thể xuất huyết có CIVD

- Có kí sinh trùng P.fal (+), có cơn sốt rét.

- Xuất huyết phủ tạng nặng, có CIVD.

- Sốt rét ác tính thể xuất huyết không hôn mê tương đối hiếm: vì xuất huyết phủ tạng nặng và CIVD thường gặp trong sốt rét ác tính thể não kèm theo sốc, hoặc kèm theo suy thận cấp, suy gan cấp v.v... Xuất huyết phủ tạng ít xảy ra ở những trường hợp sốt rét

không có hôn mê, do đó sốt rét ác tính thể xuất huyết nhưng không hôn mê tương đối hiếm.

2.7. Sốt rét ác tính thể đái huyết cầu tố

Đái huyết cầu tố hay gặp ở bệnh nhân sốt rét ác tính thể não nhiều hơn sốt rét thường: trường hợp này được xếp vào nhóm sốt rét ác tính thể não - phủ tạng (có đái huyết cầu tố). Tiêu chuẩn chẩn đoán sốt rét ác tính thể đái huyết cầu tố:

- Đang mắc sốt rét, có hôn mê (thể não), hoặc không hôn mê.

- Vàng da, bilirubin tự do tăng.

- Thiếu máu, hồng cầu tụt nhanh.

- Nước tiểu màu cà phê hoặc nước vối, có huyết cầu tố niệu, Meyer(+).

- Hay nôn mửa, đau ngang lưng, tức ngực khó thở.

- Thường có biến chứng suy thận cấp: đái ít dưới 400ml trong 24 giờ, urê và creatinin máu cao.

Không coi là sốt rét ác tính thể đái huyết cầu tố những trường hợp sau:

- Sốt rét đái huyết cầu tố nguyên nhân do thuốc sốt rét.

- Cần loại trừ đái ra máu.

2.8. Sốt rét ác tính thể bụng cấp *(xem thêm trang 49)*

Thể bụng cấp ít được phát hiện ở sốt rét ác tính thể não (có thể vì bệnh nhân hôn mê). Ngược lại thể bụng cấp đã được phát hiện ở những bệnh nhân sốt rét và sốt rét nặng không hôn mê, dưới bệnh cảnh một hội chứng bụng cấp ngoại khoa - tương tự viêm túi mật, viêm ruột thừa, viêm tụy, xoắn ruột, v.v...

Chẩn đoán căn cứ vào:

- Kí sinh trùng P.fal (+), có cơn sốt rét.

- Hồng cầu giảm.
- Bạch cầu trong phạm vi bình thường.
- Có hội chứng bụng cấp ngoại khoa.

Cần phân biệt với:

- Viêm ruột thừa.
- Viêm túi mật.
- Viêm tụy
- Xoắn ruột, lồng ruột...

CHƯƠNG V

RỐI LOẠN VÀ TỔN THƯƠNG PHỦ TẠNG TRONG SỐT RÉT ÁC TÍNH

Sốt rét ác tính là một bệnh toàn thân, do tắc nghẽn vi mạch bởi hồng cầu và kí sinh trùng, gây rối loạn huyết động trong vi tuần hoàn, dẫn tới giảm tưới máu - thiếu O_2 ở nhiều phủ tạng. Những biểu hiện rối loạn và tổn thương phủ tạng chính như:

1. Sốt:

Nhiệt độ khi sốt rét ác tính phổ biến là sốt giao động liên tục, có khi chồng cơn (kiểu W-M) hay gặp ở những bệnh nhân từ một sốt rét sơ nhiễm chuyển thành sốt rét ác tính; hoặc có thể sốt cơn hàng ngày ở bệnh nhân từ sốt rét tái phát chuyển vào sốt rét ác tính, nhưng giai đoạn sốt thường dài hơn so với giai đoạn không sốt. Biểu hiện nhiễm độc cũng nặng hơn sốt rét thường: nhức đầu, mất ngủ nặng hơn, các rối loạn thần kinh thực vật cũng nặng hơn sốt rét thường, nhiệt độ cao hơn sốt rét thường.

Sốt cao là yếu tố gây tăng thêm co giật ở bệnh nhi sốt rét ác tính thể não, gây thêm tổn thương thai ở phụ nữ thai nghén bị sốt rét ác tính thể não.

Trong sốt rét ác tính, bạch cầu đơn nhân to tăng sản xuất các cytokin như TNF, cytokin 1-2-6... Nồng độ TNF trong huyết tương tăng theo với độ nặng của bệnh, thường cao hơn ở sốt rét ác tính so với sốt rét thường và rất cao ở trường hợp tử vong (Grau và cộng sự, 1989). TNF tiêm cho bệnh nhân ung thư bao giờ cũng

gây ra sốt, rét run, nhức đầu (Blick và cộng sự, 1987...). TNF còn liên quan đến trạng thái hạ đường huyết ở bệnh nhân sốt rét ác tính, làm ức chế quá trình tạo glycogen ở gan (White và cộng sự, 1987; Taylor và cộng sự, 1986; Mathison và cộng sự, 1988). Thực nghiệm ở chuột, TNF gây ra hạ huyết áp, cô máu, toan chuyển hoá (Tracey và cộng sự, 1986). Do đó TNF có thể là yếu tố trung gian gây sốc ở sốt rét ác tính. TNF còn làm tăng quá trình dính kết của hồng cầu nhiễm kí sinh trùng vào nội mạc vi tĩnh mạch não. Sau điều trị sốt rét ác tính, TNF giảm nhanh, giảm trước cả nhiệt độ và kí sinh trùng (M.E. Molyneux và T.E. Taylor).

2. Thiếu máu

Thiếu máu là tổn thương đặc trưng của sốt rét, thường nặng ở sốt rét ác tính, nhất là ở bệnh nhi và phụ nữ thai nghén. So sánh thiếu máu giữa nhóm sốt rét ác tính và nhóm sốt rét thường, cả hai nhóm đều là những bệnh nhân mới bị sốt rét sơ nhiễm, nhưng tỉ lệ bệnh nhân có hồng cầu <2,5 triệu là 23,3% ở nhóm sốt rét ác tính, so với 6% ở nhóm sốt rét thường. Ở Thái Lan, 30% bệnh nhân sốt rét ác tính người lớn có hematocrit dưới 20% (Philips và cộng sự, 1986).

Thiếu máu ở sốt rét có liên quan tới mật độ kí sinh trùng, tới một số biến chứng của sốt rét như tan huyết nặng, đái ra huyết cầu tố, xuất huyết do rối loạn đông máu hoặc CIVD, nhiễm khuẩn bội nhiễm, thai nghén. Cần lưu ý: thiếu máu nặng ở một bệnh nhân sốt rét có thể gây hội chứng não, suy tuần hoàn, phù phổi, trường hợp này khó phân biệt nguyên nhân và hậu quả. Một số yếu tố tham gia vào quá trình tan huyết và sinh sản hồng cầu: chất Fe huyết thanh giảm do bị vón đọng sequestration), ferritin tăng trong máu, quá trình tạo hồng cầu trong tuỷ xương có biến đổi (Philips và cộng sự, 1986), yếu tố TNF làm giảm sinh sản

hồng cầu và tham gia quá trình thực bào ở chuột nhiễm bệnh (Sassa và cộng sự, 1983; Clarke và Chaudhri, 1988); trong các vi mạch của tuỷ, hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết vào nội mạc (Wickramasinghe và cộng sự, 1987). Có ý kiến gợi ý một quá trình huyết tán căn nguyên miễn dịch (do vai trò C3 và IgG) hoặc một quá trình huyết tán do sự hoạt hoá của hệ võng mạc nội mô như lách (Looareesuwan và cộng sự, 1987). Lách loại những hồng cầu gắn IgG nhanh hơn hồng cầu không gắn IgG (Lee và cộng sự, 1989; Ho và cộng sự, 1990).

3. Rối loạn nước, điện giải: giảm Na huyết, rối loạn kiềm toan

Bệnh nhân sốt rét ác tính đa số mất nước, giảm thể tích lưu hành và giảm natri huyết có thể dẫn tới sốc hụt thể tích. Bệnh nhân thường có dấu hiệu mất nước như khát, môi khô, lưỡi khô, mắt trũng, dấu hiệu Casper (+) và những triệu chứng hụt thể tích như tĩnh mạch cổ chìm, thiểu niệu, tỉ trọng nước tiểu cao, huyết áp thấp khi đứng.

Vũ Văn Đính và cộng sự (1995) nghiên cứu trên 90 bệnh nhân sốt rét ác tính mới nhập viện, nhận thấy 55% bệnh nhân có lượng nước tiểu trong 24 giờ <500ml, và 26% bệnh nhân có lượng nước tiểu 24 giờ từ 500ml đến 1000ml; CVP đo lúc nhập viện trước khi truyền dịch dưới 2,7mmHg ở 75% bệnh nhân, thậm chí 36% bệnh nhân có CVP dưới 0mmHg. Thiểu niệu và CVP thấp như vậy gặp phổ biến ở bệnh nhân sốt rét ác tính thể não. Natri huyết giảm dưới 135mmol/1 (trung bình 119,9mmol/1) ở 82,2% bệnh nhân (97/118); lượng natri huyết giảm ở cả nhóm có CVP thấp hoặc cao. (Công trình sốt rét ác tính KY01-02- 1995).

Hụt thể tích lưu hành liên quan đến mất nước do sốt cao, thở nhanh, nôn mửa, tiêu chảy, không được bù dịch ở tuyến trước;

natri huyết giảm liên quan tới vã mồ hôi, chỉ uống nước "trắng" hoặc chỉ truyền huyết thanh ngọt ở tuyến trước. Có ý kiến cho rằng do vai trò điều tiết của hormon kháng niệu bị suy sụp (Miller và cộng sự, 1967; Ogunye và Gbadebo, 1981), nhưng chưa được xác minh; R.E. Philips (trích dẫn theo Warren D.A. 1988) nghiên cứu thấy ở bệnh nhân nhập viện với giảm thể tích máu và giảm natri máu thường có mức ADH tăng cao.

Rối loạn kiềm toan: bệnh nhân nặng thường bị nhiễm toan. Toan chuyển hoá thường gặp ở bệnh nhân có suy thận cấp, choáng, hạ đường huyết, nhiễm trùng bội nhiễm. Một số có toan lactic do tắc nghẽn vi tuần hoàn giảm tưới máu mô, giảm tiêu thụ O_2 ở não, giảm thanh thải lactat của gan, do đó nồng độ lactat tăng trong máu và DNT. Toan còn liên quan tới tăng các cytokin viêm trong huyết tương, rối loạn chức năng gan, thận. Một số ít bệnh nhân có biểu hiện rối loạn kiềm toan hỗn hợp, hoặc có biểu hiện kiềm chuyển hoá, thường xảy ra ở bệnh nhân thiếu nước hoặc dùng thuốc lợi niệu hay truyền nhiều dịch kiềm (biểu hiện giảm thông khí thậm chí ngừng thở). Do nhiễm toan có nhiều căn nguyên nên thuốc Na-bicarbonat nhiều khi không đáp ứng trúng vào căn nguyên và còn gây tăng Na+ huyết quá mức.

4. Rối loạn tiêu hoá, hội chứng dạ dày tiểu tràng, hội chứng bụng cấp

4.1. Hội chứng dạ dày, tiểu tràng: bệnh nhân sốt rét ác tính thể não có thể kèm theo nôn mửa thốc tháo, tiêu chảy toàn nước (không máu, không nhày - mủ), đau bụng quặn. Một số trường hợp mất nước và tụt huyết áp, được y văn gọi là "thể giống tả". Hội chứng này ở Việt Nam đã gặp với tỉ lệ trung bình từ 0,8% - 4,7% (Bệnh viện K23 năm 1973, bệnh viện C17 năm 1968 - 1970), nếu không được cấp cứu bù dịch kịp thời, tỉ lệ tử vong có

nơi tới 15% (trích báo cáo Phòng quân y Nam Bộ; Bùi Đại "Chẩn đoán và điều trị sốt rét dai dẳng, sốt rét ác tính, sốt rét đái huyết cầu tố"; 1974). Trong sốt rét ác tính ống tiêu hoá cũng như một số phủ tạng khác cũng bị tổn thương. Làm sinh thiết ruột non thấy xung huyết mao quản ở niêm mạc và phù nề lớp dưới niêm mạc, có rối loạn vi tuần hoàn dạ dày, ruột, tuần hoàn mao mạch chậm lại, do đó ruột non giảm hấp thụ (Ray.A.Olss và E.H.Johnson, Am.J.Trop.M.and H. 5-1969, V, 18-số 3). Một số chất giảm hấp thụ rõ rệt như đường, mỡ, acid amin (Hezzog và cộng sự 1982; Chanthavanich và cộng sự 1985; White và cộng sự 1988). Có ý kiến cho rằng nguyên nhân không phải do tổn thương niêm mạc, mà có thể là hệ thần kinh tạng không được tưới máu đầy đủ. Có ý kiến đề xuất vai trò của các hồng cầu nhiễm kí sinh trùng vón đọng trong mao mạch ống tiêu hoá (Daniels và Newhan, 1923).

4.2. Hội chứng bụng cấp: có trường hợp sốt rét và sốt rét ác tính diễn biến như một hội chứng bụng cấp. Theo Eolian (1954) hội chứng bụng cấp ở đây thường có bệnh cảnh giống như viêm ruột thừa, viêm túi mật, viêm tụy đã từng phẫu thuật nhầm (gọi là hội chứng "giả viêm ruột thừa", "giả viêm túi mật" v.v...). Phát hiện hội chứng bụng cấp ở sốt rét ác tính thể não khó hơn ở sốt rét thường. Tại Bệnh viện 103, đã gặp 1 bệnh nhân vào viện với triệu chứng đau bụng cấp vùng hố chậu phải, buồn nôn, Mac Burney (+), thậm chí có phản ứng thành bụng nhẹ, đã chuẩn bị đưa lên bàn mổ, nhưng còn nghi vấn 2 triệu chứng: sốt tới 40°C (quá cao so với viêm ruột thừa), bạch cầu 5.400 không cao, (không giống viêm ruột thừa). Cuối cùng xét nghiệm kí sinh trùng P.fai dương tính (+ +), và đã chuyển điều trị sốt rét (Bùi Đại, Trương Công Trung, 5-1960). Hãn hữu đã có thông báo một vài ca sốt rét P.falc biến chứng viêm tụy cấp (Mashaal, 1986;

Gurman và cộng sự, 1988). Hội chứng bụng cấp ở sốt rét P.fal.có thể bắt nguồn từ viêm tắc nghẽn mao mạch do hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết trong vi mạch mạc treo tràng.

5. Suy thận cấp

Bệnh nhân sốt rét ác tính lúc mới nhập viện thường có thiểu vô niệu (<500ml/24 giờ ở 55%), urê huyết hơi cao, thông thường là suy thận cấp chức năng do thiếu nước điện giải, sẽ nhanh chóng phục hồi sau bù đủ dịch và điện giải.

Nếu can thiệp muộn sốt rét ác tính thể não sẽ có biến chứng suy thận cấp thực thể với dấu hiệu: Thiểu niệu (<400ml/24 giờ ở người lớn, <12ml/1C/24 giờ ở trẻ em), urê huyết >40mg-60mg%, creatinin huyết >3mg% (265,1mol/l), độ thanh thải creatinin máu <20%, Na niệu >20-30mEq/l. Biến chứng này thường hay gặp ở sốt rét ác tính thể não nặng, đến muộn, không được cấp cứu sớm, hôn mê dài ngày, hiếm gặp ở bệnh nhi, thường kèm theo tổn thương gan (vàng da) hoặc hạ đường huyết, ở trường hợp có đái ra huyết cầu tố. Bù dịch không hợp lí (quá tải) sẽ gây phù phổi cấp. Tử vong của sốt rét ác tính thể não có suy thận cấp thực thể thường cao hơn trường hợp sốt rét ác tính thể não không có biến chứng thận (40% so với 10%).

Biến chứng suy thận cấp thực thể bản chất là một hoại tử ống thận cấp, thường có thiếu máu vỏ thận, giảm huyết động trong vỏ, độ nhớt máu tăng và hụt thể tích lưu hành cũng là yếu tố tham gia phụ. Tổn thương viêm cầu thận do phức hợp miễn dịch sốt rét đã được nêu ra, nhưng chưa thuyết phục vì thiếu triệu chứng đặc thù của một viêm cầu thận (như không có huyết áp cao, protein niệu không cao, cặn nước tiểu không có trụ hồng cầu, bệnh ít gặp ở bệnh nhi).

Tóm lại: biến chứng hoại tử ống thận cấp ở sốt rét ác tính thể não bắt nguồn từ một huyết tán mạnh, thiếu máu nặng, các hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết trong nội mạc mao mạch cầu thận và trong ống góp. Những yếu tố này đã dẫn đến thoái hoá hoại tử lan rộng ở tế bào ống thận.

6. Tổn thương gan (viêm gan sốt rét)

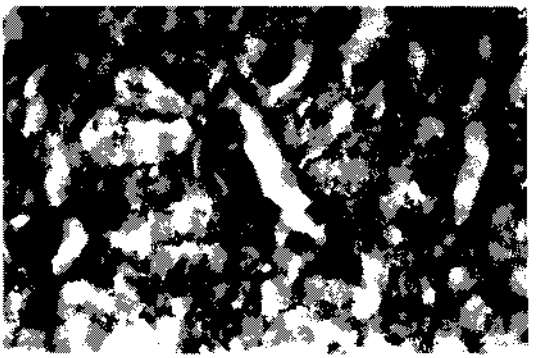
Trong sốt rét thông thường, tổn thương gan tuy không rõ nét nhưng đã được xác định ngày một rõ: gan thường sưng to tuy không rõ bằng lách, điện di protein thấy albumin thường thấp, tỉ lệ A/G giảm, một số bị hạ đường huyết, nghiệm pháp brom-sulfon-phtalein dương tính, một số có rối loạn chức phận đông máu, men SGPT - SGOT tăng, men OCTS cao, bilirubin cao v.v... (Bùi Đại, Nguyễn Thiện Nghị - Chức phận gan ở 747 bệnh nhân sốt rét P.fal, 1967).

Trong số 30 bệnh nhân sốt rét ác tính, Bùi Đại và Nguyễn Thiện Nghị (1967) đã gặp bilirubin trực tiếp cao ở 4/30, men SGOT - SGPT cao ở 8/30, cholesterol và este giảm ở 14/15, N-NH_3 tăng ở 4 bệnh nhân. Đặc biệt có 3 bệnh nhân vàng da đậm, bilirubin trực tiếp 4-5 mg %, men SGOT - SGPT 500 và 800µmol %, N-NH_3 cao, thời gian prothrombin kéo dài, có kí sinh trùng P.fal (+), cuối cùng vào hôn mê do suy gan cấp. Trên 50 bệnh nhân SR do P.fal ở lính Mỹ, Beverly và Glore (1969) gặp men SGOT - SGPT cao ở 42% và vàng da ở 18%. J.Delker sinh thiết gan ở 38 bệnh nhân sốt rét do P.fal cũng thấy: ổ hoại tử nhu mô ở 5/6, sắc tố kí sinh trùng trong tế bào Kupffer, tăng sinh tế bào võng mô, thâm nhiễm tế bào đơn nhân to, quanh khoảng cửa có hiện tượng tái tạo, ti lạp thể biến đổi, tác giả kết luận sốt rét do P.fal có biến chứng viêm gan sốt rét (hình 8, 9).

Năm 1994 - 1995, Vũ Bằng Đình và cộng sự sinh thiết gan ở 24 bệnh nhân sốt rét ác tính và 85 bệnh nhân sốt rét thường đã thấy: so sốt rét ác tính với sốt rét thường nhu mô gan thoái hoá ở 100% và 95%, hoại tử ở 85% và 48%, có biểu hiện tái sinh ở 67% và 49%, nói lên sốt rét ác tính bị hoại tử nhu mô gan nhiều hơn hẳn sốt rét thường (P < 0,001). Tổn thương xâm nhiễm viêm khoảng cửa bởi tế bào đơn nhân to nhỏ trong sốt rét ác tính nặng hơn sốt rét thường (76% và 38%, p < 0,001). Biến đổi ở tế bào Kupffer như phì đại, tăng sinh, thực bào, nhiễm lipofuschine cũng rõ nét hơn ở sốt rét ác tính so với sốt rét thường (95% và 57%, 89% và 56%; 76% và 40,9%; 47,6% và 12,5% - P < 0,001, <0,005, <0,01, <0,01). Tác giả kết luận: sốt rét ác tính có biến chứng viêm gan nhiều hơn sốt rét thường (81% và 36%), sốt rét do P.fal gây viêm gan nhiều hơn sốt rét do P.vivax (44% so với 16%), sốt rét ác tính có nhiều kí sinh trùng trong tế bào gan hơn sốt rét thường (57% so với 2,4%) (Bùi Đại, Vũ Bằng Đình, công trình KY01-02, 1995) (hình 10, 11).

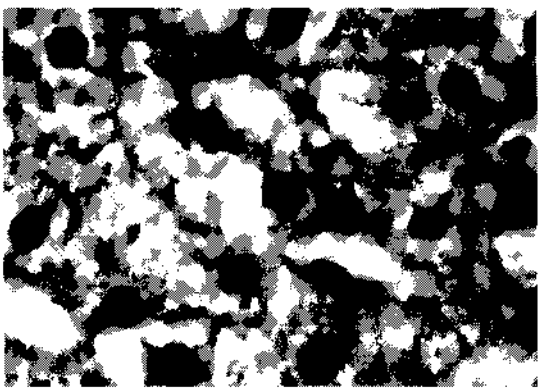
Tóm lại: tổn thương gan trong sốt rét và sốt rét ác tính có nhiều mức độ, thường tiềm tàng ở mức vi thể và rối loạn chuyển hoá, một số bộc lộ ra bằng triệu chứng vàng da (bilirubin tăng) men gan cao (SGPT) hoặc xuất huyết (rối loạn đông máu...) hãn hữu bị suy gan cấp. Những tổn thương vi thể nói lên sốt rét ác tính gây viêm gan nhiều hơn sốt rét thường.

Cơ chế tổn thương gan trong sốt rét, nhất là sốt rét ác tính có thể do: huyết động trong gan giảm sút (Molyneux và cộng sự, 1989); các vi mạch ở hệ tĩnh mạch cửa bị nghẽn tắc bởi hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết; do hệ giao cảm cường hoạt động, huyết quản nội tạng co lại, nhánh mạch của tĩnh mạch cửa cũng co lại, tuần hoàn chậm lại trong gan, tế bào gan kém nuôi dưỡng (B.Maegraith và cộng sự, 1969; Matsumoto, 1968).



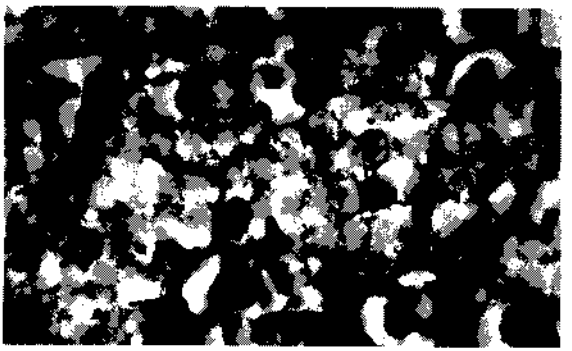
Hình 8: ***Bệnh nhân Bạch Công H. SRAT hôn mê độ III. Sinh thiết gan sau tỉnh*** (trang 53)

- Tế bào gan thoái hoá hoại tử. Có KSTSR trong mạch xoang
- Tế bào Kupffer phì đại, thực bào hồng cầu có KSTSR và nhiễm sắc tố



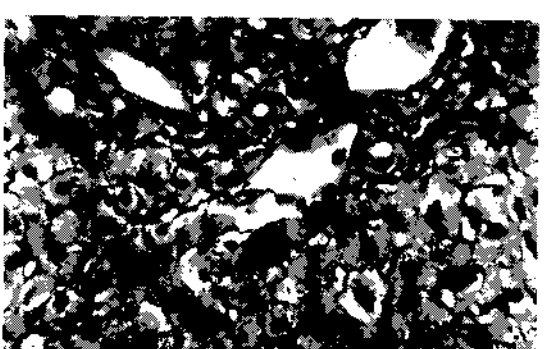
Hình 9: ***Bệnh nhân Phạm Hồng T. SR sơ nhiễm P.fal. Sinh thiết gan*** (trang 53)

- Loạn dưỡng tế bào gan: tế bào chương thũng, nhân to, tế bào 2 nhân
- Trong xoang mạch: tế bào Kupffer thực bào HC nhiễm KST



Hình 10: ***Bệnh nhân Nguyễn L. SRAT P.fal Sinh thiết gan***
(trang 54)

- Tế bào gan thoái hoá hoại tử
- Tế bào Kupffer phì đại
- KSTSR thể phân liệt già trong mạch xoang gan



Hình 11: ***SRAT - Sinh thiết gan***
(trang 54)

- Tế bào Kupffer phì đại chứa nhiễm sắc tố SR trong bào tương
- Hồng cầu chứa KSTSR
- Viêm gan với nhiễm bạch cầu đơn nhân ở khoảng cửa
- Tế bào gan thoái hoá và hoại tử đơn lẻ

7. Rối loạn hô hấp, ARDS, phù phổi cấp

Rối loạn hô hấp là biến chứng phổ biến thứ 4 của sốt rét ác tính thể não, đứng sau rối loạn nước điện giải, rối loạn tiêu hoá và suy thận cấp, biểu hiện ở nhiều dạng.

7.1. Ứ đọng đờm rãi: thường gặp nhất là ùn tắc đường hô hấp trên gây suy thở: bệnh nhân thở khò khè, đe doạ ngạt. Nguyên nhân vì hôn mê sâu mất phản xạ nuốt hoặc tụt cuống lưỡi nên ứ đọng nước bọt, rãi, hoặc vì co thắt thanh khí quản trong các cơn co giật; trường hợp này kéo dài sẽ dẫn đến viêm phế quản - phổi.

7.2. Viêm phế quản phổi bội nhiễm: dễ xảy ra khi hôn mê kéo dài nằm lâu một tư thế, ùn tắc kéo dài, hút đờm rãi không vô khuẩn, hít phải đờm rãi. Biến chứng này khó phát hiện sớm bằng ống nghe và quan sát, thường căn cứ vào nhịp thở tăng X quang phổi và bạch cầu tăng chuyển trái.

7.3. Biến chứng nguy kịch: tuy hiếm nhưng đã gặp phù phổi cấp ở sốt rét ác tính với tỉ lệ 0,4% đến 1-2%, tiên lượng dè dặt, tử vong cao 40-50% (Bùi Đại, 1970; Hà Văn Mạo, 1968 - 1970; Võ An Dậu và cộng sự 1970; Bùi Xuân Tám, 1971): dấu hiệu sớm nhất là khó thở nhanh, nhiều rên khò và ẩm ở hai phế trường, mạch nhanh nhỏ, môi tím tái, sùi bọt hồng thất thường - vì ứ động trong huyết quản phổi ở mức độ trung bình và tử vong thường nhanh trước khi bọt trào lên miệng. Phân biệt với phế quản phế viêm, đôi khi phải dựa vào X quang phổi, thường tương tự hội chứng ARDS. Nguyên nhân phát sinh có hai khả năng:

Nếu áp lực tĩnh mạch trung tâm bình thường, là phù phổi cấp căn nguyên sốt rét (Martin C. và cộng sự, 1982; Jame, 1985; White, 1986...).

Nếu áp lực tĩnh mạch trung tâm cao hoặc áp lực mao mạch phổi cao, kèm theo tình trạng thừa nước, có thể là phù phổi do

quá tải dịch truyền (Hall và cộng sự, 1975...) (căn nguyên này ngày càng hiếm gặp).

Phù phổi cấp trong sốt rét hay liên quan tới một số yếu tố tạo thành như mật độ kí sinh trùng cao, suy thận cấp, hạ đường huyết, toan chuyển hoá, phụ nữ thai nghén liền sau khi sinh. Tình trạng thiếu O_2 nặng hơn có thể gây thêm co giật và hôn mê sâu hơn (hình 12).

Cơ chế gây phù phổi cấp trong sốt rét và sốt rét ác tính: có 2 loại

a. Do rối loạn vi tuần hoàn nặng ở huyết quản phổi: mao mạch phế nang ứ đầy đại thực bào chứa sắc tố kí sinh trùng sốt rét (Donald K. Mac Callum, 1968), hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết tại thành mao quản gây tắc nghẽn vi mạch (H.Corvin Hinshaw, L Henteygarland, 1956), tăng tính thấm mao quản phổi, các yếu tố trên đã gây thoát huyết tương vào phế nang, bạch huyết quản lúc đầu bị giãn, rồi cũng bít lại, các phế nang đầy dịch tiết (Donald K Mac callum, 1968); hoặc có tình trạng vi tắc các mao mạch phổi do rối loạn đông máu hoặc đông máu rải rác nội mạch có thể gặp ở sốt rét ác tính nặng. Từ đó một phù phổi cấp do tràn huyết tương vào phế nang, không suy tim trái, có thể xuất hiện (Brooks MH, 1968). Có trường hợp là một ARDS phát triển từ những chất điều biến miễn dịch (Cytokines), từ một sốc nhiễm khuẩn. Đây là phù phổi cấp biến chứng của sốt rét.

b. Do dịch truyền quá tải không theo dõi CVP (Hall, 1976): đây là phù phổi cấp do truyền dịch (ngày nay hiếm).

7.4. Suy hô hấp do nhiễm toan chuyển hoá: một số trường hợp rất nặng, nhiễm toan chuyển hoá cao có rối loạn hô hấp kiểu Cheynes - Stokes hoặc Kusmaul: trường hợp suy hô hấp này nguyên nhân từ não nhiễm toan.

Hình 12: ***SRAT thể não ở bệnh nhân mang thai***
Biến chứng phù phổi cấp liền sau khi đẻ (xem trang 58,)

8. Rối loạn tim mạch, choáng

Có 4 dạng rối loạn tim mạch trong sốt rét ác tính:

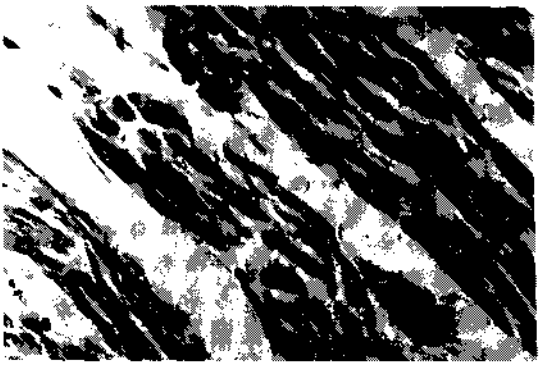
8.1. Huyết áp thường hơi giảm: khi nhập viện kèm trạng thái mất nước, hoặc có biến chứng huyết áp tụt ở tư thế ngồi đứng. Nguyên nhân chủ yếu là do tụt thể tích lưu hành (thiểu niệu ở 55%, CVP giảm ở 75% ở bệnh nhân sốt rét ác tính nhập viện - Vũ Văn Đính, 1995 công trình KY 01-02, 1995; huyết áp tụt tư thế ở 53% - Brooks và cộng sự, 1967).

8.2. Suy tuần hoàn cấp, choáng (sốc): biến chứng nguy kịch này thường xuất hiện sớm với tỉ lệ trung bình từ 2-8% trong số sốt rét ác tính (Bùi Đại, 1970; Phù Dung - bệnh viện 23, 1973; Ban quân y các binh trạm đường 559, 1971; Hà Văn Mạo - 1968-1970; Tạ Long, 1971), tử vong cao hơn sốt rét ác tính thể não không biến chứng (22% đến 28% - Phòng quân y đường 559,

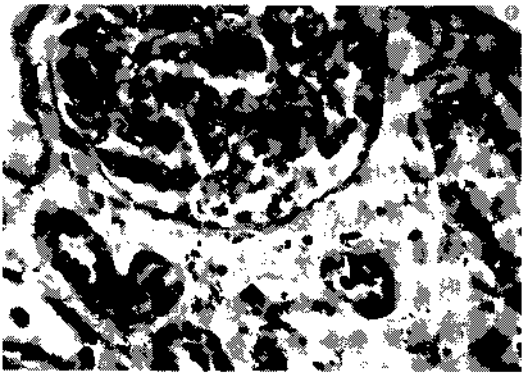
Phòng quân y Nam Bộ - trích dẫn tổng kết 1974). Biểu hiện lâm sàng có: huyết áp tụt dưới 80mmHg (người lớn) và dưới 50mmHg (trẻ em), mạch nhanh nhỏ, da ngọn chi nhớp lạnh, tím tái, CVP và hematocrit không tụt, đái ít; nhiệt độ có thể cao (39° - 40°) (choáng có sốt cao) hoặc tụt dưới bình thường (còn được gọi là thể giá lạnh). Hội chứng choáng thường đi kèm hội chứng rối loạn tiêu hoá, và được giải thích theo giả thuyết: hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết trong mao mạch các nhung mao ruột gây tổn thương thiếu máu, hoại tử biểu mô và hấp thu thụ động các nội độc tố ở ruột; những nội độc tố này kích hoạt đại thực bào phóng ra TNF và một số cytokin khác gây choáng (Tracey và cộng sự, 1986). Đây là một choáng nhiễm trùng, nhiễm độc từ một bệnh kí sinh trùng, cũng như choáng từ những bệnh virus hoặc vi khuẩn khác .

Cần phân biệt với choáng ở bệnh nhân sốt rét ác tính do xuất huyết phủ tạng, hoặc do nhiễm khuẩn gram (-) lây bội nhiễm tại bệnh viện (từ dụng cụ thăm dò, ống dẫn lưu, ống thông...) không liên quan đến sốt rét (Warrell và cộng sự, 1982).

8.3. Cơ tim: mặc dù hồng cầu nhiễm kí sinh trùng kết dính trong các vi mạch cơ tim, biến chứng thiếu O_2 cơ tim gây tụt huyết áp hoặc giảm nhịp rất hiếm. Chức năng tâm cơ thường duy trì tốt, chỉ số E.F và chỉ số tim vẫn bình thường (E.F>50%; chỉ số tim >51/phút/m^2). Chỉ số tim (index cardiaque) có thể giảm thứ phát sau nhiễm toan chuyển hoá, thiếu O_2 tổ chức (White, 1986). Có tình trạng giảm tưới máu các phủ tạng ở súc vật thực nghiệm được hồi phục ở một số bởi thuốc ức chế α, nói lên có hiện tượng tắc nghẽn mao mạch ở phủ tạng (Skirrow và cộng sự, 1964).



Hình 14: ***SRAT. Tim - Phù khe cơ tim***
Hồng cầu nhiễm KSTSR. Đông máu nhỏ. (xem trang 60)



Hình 15: ***SRAT. Thận***

- Hồng cầu nhiễm KSTSR
- Phù khe thận
- Thoái hoá liên bào ống thận
- Đông máu trong mạch nhỏ

9. Rối loạn đông máu, đông máu rải rác nội mạch, giảm tiểu cầu

9.1. Xuất huyết ở bệnh nhân sốt rét ác tính thể não: đã được thông báo ở một số nơi: 2 bệnh nhân nôn ra máu. (Bệnh xá Đoàn xe binh trạm 1971); 1 bệnh nhân nôn ra máu trong 45 ca sốt rét ác tính (Đội điều trị 35 - Trần Văn Trí, 1971), 3 bệnh nhân nôn ra máu trong 106 ca sốt rét ác tính (Đội điều trị 36, bác sĩ Hải và Tân, 1971), tỉ lệ xuất huyết phủ tạng ở sốt rét ác tính thể não đạt trung bình 2,6% (4/151); ngoài ra còn gặp chảy máu lợi, chảy máu cam, chảy máu dưới màng tiếp hợp, ban xuất huyết.

9.2. Xuất huyết nặng phối hợp với đông máu rải rác nội mạch: gặp ở gần 5% bệnh nhân sốt rét ác tính thể não người lớn ở Thái Lan (Philips và cộng sự, 1986).

Xuất huyết phủ tạng nặng có rối loạn động mạch rải rác thường gặp ở những bệnh nhân sốt rét sơ nhiễm chuyển vào ác tính. Những bệnh nhân sốt rét ác tính thể não kết hợp phủ tạng - như thể não và hội chứng choáng, thể não và suy gan cấp, thể não và suy thận cấp, thể não và phù phổi cấp, vào thời kì đã có đông máu rải rác nội mạch, hoặc suy gan nặng. Xét nghiệm cho thấy: thời gian prothrombin tăng; thời gian co cục máu, thời gian thromboplastin, Vonkaulla, Ethanol, PDF đều biến đổi.

9.3. Giảm tiểu cầu: là dấu hiệu thường gặp, nhưng ít giá trị tiên lượng nặng (Horstmann và cộng sự, 1981), thường không kèm theo xuất huyết, không kèm theo rối loạn các test đông máu (thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin, chỉ số fibrinogen...) (Pukrittayakamee và cộng sự, 1989). Nguyên nhân của giảm tiểu cầu do tiểu cầu bị chóng tan (lyse) trong lòng mạch (cơ chế miễn dịch), do bị tăng vón đọng trong lách và do bị ức chế trưởng thành.

9.4. Vai trò của rối loạn đông máu rải rác nội mạch trong sốt rét ác tính: đang được nghiên cứu.

Chất thoái hóa dạng fibrin tăng trong máu trong sốt rét ác tính thể não (Reid và Nkrumah, 1972), và trong một số trường hợp có biến chứng xuất huyết phủ tạng nặng (Philips và cộng sự, 1986). Hiện tượng những dấu hiệu đông máu rải rác nội mạch bao gồm cả hiện tượng giảm antithrombin III - biến động theo với mức độ nặng của bệnh, đều nói lên vai trò của đông máu rải rác nội mạch trong sốt rét ác tính. Tuy nhiên trên tử thi những bệnh nhân chết vì sốt rét ác tính thể não (Mac Pherson và cộng sự 1985) ít thấy ứ đọng fibrin trong mao mạch não. Và có lẽ đông máu rải rác nội mạch không phải là một cơ chế bệnh sinh quan trọng của sốt rét ác tính. Quá trình đông máu tiêu thụ nói chung rất nhẹ, chỉ trở nên nặng ở một số trường hợp, và quá trình đông máu rải rác nội mạch chỉ là hậu quả của sốt rét ác tính (hình 13).

Hình 13: ***SRAT thể não - biến chứng***
Cháu máu lợi - răng thiếu máu nặng, có đông máu rải rác nội mạch
(xem trang 63)

10. Tan huyết dữ dội, đái ra huyết cầu tố

- Sốt rét do P.fal, nhất là sốt rét ác tính có khi huyết tan dữ dội trong nội mạch dẫn tới đái ra huyết cầu tố. Thông thường hapto-globin huyết tương cố định được 100 - 135mg huyết cầu tố trong 100ml huyết tương, để chuyển thành sắc tố mật. Khi lượng huyết cầu tố trong huyết tương vượt ngưỡng trên, một phần nhỏ huyết cầu tố sẽ được một số protein khác cố định, thành methemalbu-mine (như hemopexin, albumin...); số huyết cầu tố còn lại sẽ thải qua thận theo nước tiểu (đái ra huyết cầu tố); huyết cầu tố niệu thường kéo dài tới khi huyết cầu tố huyết tương xuống dưới 75mg/100ml.

- Sốt rét đái ra huyết cầu tố có đặc điểm lâm sàng: cơn sốt cao vọt, cơn rét dữ dội hơn mọi ngày, xuất hiện cùng với huyết tán mạnh, hồng cầu tụt nhanh, thiếu máu nặng (hồng cầu trung bình <2 triệu), vàng da tăng nhanh và đậm, bilirubin cao chủ yếu bilirubin gián tiếp, nước tiểu màu cà phê hoặc nước vối do có huyết cầu tố niệu (Meyer+). Bệnh nhân thường thấy hồi hộp hốt hoảng, đau dọc sống lưng, ngang lưng, nôn ra mật xanh, mật vàng, gan lách sưng và đau tức, mạch nhanh, huyết áp dao động, tức ngực khó thở. Xét nghiệm kí sinh trùng sốt rét trước cơn tan huyết có thể dương tính ở 75%, nhưng sau cơn chỉ còn thấy ở 30 - 40% (Bùi Đại và cộng sự, 1974).

- Ở Việt Nam, từ năm 1965 - 1972 sốt rét đái ra huyết cầu tố xuất hiện tại nhiều vùng trong thời gian chiến tranh, gặp ở bệnh nhân sốt rét ác tính nhiều hơn ở sốt rét thường với tỉ lệ sốt rét đái ra huyết cầu tố/sốt rét là 0,14% - 0,51%, và tỉ lệ đái huyết cầu tố/sốt rét ác tính là 3,1% - 6,5% (1972). Sốt rét đái huyết cầu tố thường xảy ra nhiều trong mùa mưa (mùa sốt rét) so với mùa khô, ở những bệnh nhân sốt rét sơ nhiễm hoặc sốt rét dai dẳng tái phát

nhiều lần, bệnh nhân mắc sốt rét khi đang lao động nặng, bệnh nhân giảm G6PD do dùng quinin, primaquin, sulfamid, DDS v.v... nhiều và thất thường.

- Biến chứng phổ biến và nguy kịch là suy thận cấp xảy ra ở đa số bệnh nhân. Riêng thiểu vô niệu nặng dưới 100ml trong 24 giờ gặp 17% (34/200 ca), urê và creatinin máu tăng, độ thanh thải creatinin giảm. Ngoài ra còn biến chứng trụy tim mạch và hôn mê nhưng hiếm hơn. Tử vong trung bình là 17,5% (35/200 ca) (Bùi Đại, 1974).

- Cơ chế gây sốt rét đái huyết cầu tố tới nay chưa thật rõ, sơ bộ sốt rét đái huyết cầu tố được phân ra 2 loại:

Loại 1: từ một bệnh nhân sốt rét nặng hoặc sốt rét ác tính chuyển thành sốt rét đái huyết cầu tố do huyết tán dữ dội, vượt ngưỡng chuyển hoá huyết cầu tố tự do trong huyết tương thành bilirubin, nên có một phần huyết cầu tố tự do trong huyết tương thải ra ngoài theo nước tiểu; loại này còn gọi là "sốt rét đái huyết cầu tố do kí sinh trùng", không liên quan tới thuốc ôxi hoá và không liên quan tới thiếu men G6PD. Cơ chế tăng huyết tán ở đây do nhiều yếu tố: tăng hoạt tính đại thực bào đối với kí sinh trùng và huyết cầu. Huyết cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết vào thành mạch.; Quá trình tự miễn dịch do hình thành tự kháng nguyên từ màng hồng cầu biến đổi cấu trúc.

Loại 2 do yếu tố thuốc: nhiều thuốc ôxi hoá trong đó có thuốc sốt rét có thể gây huỷ hồng cầu như: sulfua, sulfamid, 4 amino-quinoléin, có thể gây tai biến ở mọi người; quinin, primaquin, mepacrin có thể gây tai biến ở người thiếu men G6PD. Loại 2 còn được gọi là : "Sốt rét đái huyết cầu tố do thuốc" (dị ứng thuốc). Loại này có diễn biến nhẹ hơn loại 1, khi ngừng thuốc thì huyết tán sẽ chấm dứt.

- Cơ chế gây suy thận cấp ở sốt rét đái huyết cầu tố có thể là: tan huyết và thiếu máu dữ dội gây thiếu O_2 và hoại tử các ống thận. Một số thành phần của huyết cầu tan vỡ cũng có thể gây hoại tử ống thận cấp nhất là khi thiếu nước và nhiễm toan (Schmidt và Holland, 1967...). Hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết trong nội mạc mao mạch cầu thận và trong ống góp gây ra thiểu vô niệu.

11. Hạ đường huyết

11.1. Hạ đường huyết: (đường huyết <40mg% (2,2mol/l) là một biến chứng ngày càng được chú ý ở sốt rét do P.fal. Biến chứng này thường xuất hiện trong ba trường hợp:

Hạ đường huyết liên quan tới quinin, quinidin là phổ biến nhất, gặp ở mọi lứa tuổi và giới đặc biệt phụ nữ thai nghén; loại thuốc này có khả năng gây tăng tiết insulin, invitro và invivo (Philips và cộng sự, 1986). Hạ đường huyết loại này kèm theo tăng insulin huyết tương.

Hạ đường huyết ở bệnh nhân nữ có thai: bệnh nhân nữ mang thai bị sốt rét P.fal, dù nặng hay nhẹ, điều trị quinin hay không, đều có thể bị hạ đường huyết (Loareesuvan và cộng sự 1985), có khi tiềm tàng.

Hạ đường huyết ở sốt rét nặng và sốt rét ác tính: gặp nhiều hơn so với sốt rét thường, hay gặp trong sốt rét ác tính thể não, suy gan cấp, thiếu máu nặng, mật độ kí sinh trùng cao, toan lactic. Xuất hiện ở trẻ em nhiều hơn ở người lớn.

11.2. Biểu hiện lâm sàng:

Ở bệnh nhân sốt rét dùng quinin, có thể gặp những dấu hiệu kinh điển như hồi hộp, thở dốc, mạch nhanh, huyết áp hạ, gai rét, nhớp mồ hôi, thậm chí chóng mặt, ngất xỉu, vật vã, bại hoặc liệt

chân tay, co giật cục bộ hoặc toàn thân, rối loạn định hướng, hôn mê, phản xạ gân xương tăng, babinski (+) hai bên.

Những dấu hiệu trên dễ bỏ qua vì nhiều điểm tương tự với sốt rét và sốt rét ác tính. Hạ đường huyết trong sốt rét ác tính thể não khó phát hiện hơn, thường làm cho bệnh nặng thêm, hôn mê sâu hơn, mất phản xạ giác mạc, dễ xuất hiện co giật hơn so với thể não không có biến chứng hạ đường huyết. Cần xét nghiệm đường trong máu vào buổi sáng trước khi truyền glucose.

11.3. Nguyên nhân:

- Quinin là yếu tố tăng hoạt các tế bào tiết insulin (Henquin và cộng sự, 1975).

- Sự tiêu thụ glucose bởi kí sinh trùng và cơ thể bệnh nhân đều tăng trong cơn sốt rét do P.fal (Davis và cộng sự, 1988). Chuyển hoá glucose nhanh hơn, sự phân huỷ yếm khí glucose vượt ngưỡng lọc của gan, toan lactic phát sinh và bệnh thành nặng.

- Thiếu hụt glycogen hoặc không có tân tạo glycogen ở gan: trường hợp này hạ đường huyết đi đối với giảm insulin máu, thường kèm theo tăng lactate và alanin (White và cộng sự, 1987); giảm tân tạo glycogen ở gan có thể do nhiễm toan lactic, nhiễm huyết nội độc tố, và giảm tưới máu ở gan.

12. Nhiễm khuẩn bội nhiễm

Bệnh nhân sốt rét ác tính dễ bị nhiễm khuẩn bội nhiễm, bao gồm:

- Viêm phế quản - phổi: phổ biến nhất, thường xảy ra ở bệnh nhân hôn mê sâu, khò khè ùn tắc (do tụt cuống lưỡi, mất phản xạ nuốt), hút đờm rãi không vô trùng, nằm lâu ở tư thế ngửa, lên cơn co giật, đe dọa ngừng thở, được đặt nội khí quản hoặc mở khí quản...

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: do dẫn lưu nước tiểu không vô trùng.

- Loét điểm tì ở xương cùng, gót chân... ở bệnh nhân hôn mê sâu, nằm lâu, không có đệm chống loét, không làm vệ sinh các điểm tì hàng ngày.

- Nhiễm khuẩn huyết gram(-) (E. Coli, Pseudomonas aeruginosa v.v...) từ nhiều nguồn: từ nhiễm khuẩn đường niệu, phế quản phế viêm, loét, và đặc biệt từ các dây luồn tĩnh mạch để nhiều ngày khi truyền dịch - hoặc đo áp lực tĩnh mạch trung tâm. Warrell và cộng sự (1982) trong số 175 ca sốt rét ác tính thể não đã gặp 10 trường hợp nhiễm khuẩn huyết gram (-) (5,7%) trong đó phân lập từ máu E. Coli ở 3 và Ps. Aeruginosa ở 1, 4 trường hợp đang dẫn lưu nước tiểu có nhiễm khuẩn đường niệu, 1 trường hợp có phế quản - phế viêm do hít.

Đa phần nhiễm khuẩn bội nhiễm ở sốt rét ác tính thể não là nhiễm khuẩn bệnh viện, bắt nguồn từ các kĩ thuật - dụng cụ thăm dò và điều trị. Mầm bệnh phổ biến là gram(-) kháng nhiều kháng sinh, cho nên tiên lượng sốt rét ác tính càng nặng: 5 tử vong trong số 10 nhiễm khuẩn huyết gram(-) (50%) (Warrell và cộng sự, 1982), thường có sốc nội độc tố.

Tăng bạch cầu ngoại vi: trường hợp có nhiễm khuẩn bội nhiễm thường kèm theo tăng bạch cầu ngoại vi và chuyển trái: đây là một chỉ số để giám sát sự xuất hiện bội nhiễm. Một số nhiễm khuẩn gram(-) không có tăng bạch cầu, nên dễ bỏ sót. Ngược lại, một số sốt rét ác tính có bạch cầu tăng rất cao, chuyển trái mạnh nhưng không có bội nhiễm, những trường hợp này là những phản ứng giả bạch cầu (reaction leucémoide) (Bùi Đại và cộng sự, 1974; Stein, 1987; Irving và cộng sự, 1987).

13. Biến đổi ở não

SRAT thể não có phù não hay không, ở mức độ nào, vấn đề này còn đang trao đổi. Trên bệnh nhân SRAT thể não, một số có chỉ số đường kính động mạch/đường kính tĩnh mạch ở đáy mắt <1/3, nói lên có mức độ nào xung huyết não, một số bệnh nhân có cơn co giật kiểu động kinh (20-30%); đa số nhức đầu mạnh lúc chuyển vào ác tính (Bùi Đại, Trịnh Kim Ảnh và cộng sự; KY01-02, 1995). Trên tử thi bệnh nhân SRAT được mổ sớm và trên chuột gây SR P. Berghei Nguyễn Văn Tảo và Sái Thế cũng thấy phù não ở 100% bệnh nhân (KY01-02, 1995). Looareesuwan và cộng sự (1995) trên MRI nhận thấy khối lượng não ở giai đoạn cấp của SRAT thể não thường hơi lớn hơn so với giai đoạn phục hồi và cho rằng đó là do tăng khối lượng máu lưu hành trong não, đặc biệt ở 2 ca tử vong não bị phù nề nặng. Cordoliani và cộng sự (1998) thấy có phù não, nhồi máu ở vỏ não, và nhiều tổn thương ở chất trắng trên 3 trong số 12 bệnh nhân SRAT. Nguyên nhân phù nề do ứ máu trong nội mạch ở não. Newton và cộng sự (1994) gặp phù não trên C.T chụp ngày 3e đến 9e của 6 trong số 14 bệnh nhi SRAT. Nguyên nhân phù nề này lại là do nhiễm độc thứ phát sau tổn thương tế bào (hình 16, 17, 18).

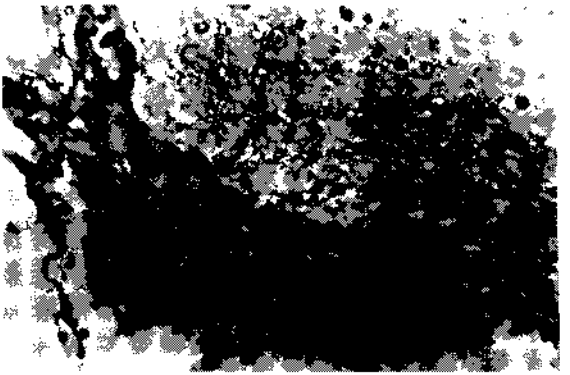
Những tổn thương trên ở tế bào não (xung huyết, tăng khối lượng máu trong não, thậm chí phù não ở một số) có thể còn liên quan tới vai trò các cytokin như TNF, một số interleukin gây viêm (IL1, IL6, IL8), tới tình trạng nhiễm toan và nitric ôxid, là những chất có tiềm năng dãn huyết quản.

Ngược lại Warrell D.A. và P.F.Beales không thấy có tăng áp lực nội sọ và phù nề ở SRAT thể não căn cứ vào: gai thị không

phù, áp lực DNT không tăng, dùng corticoid liệu pháp không giảm được tử vong.

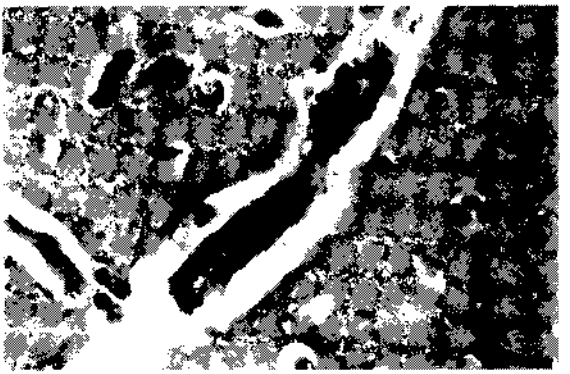
Có thể sơ bộ tóm lại: SRAT thể não không có tăng áp lực nội sọ và phù não mạnh như ở những bệnh nhân u não, áp xe não. Nhưng ở đa số trường hợp não có xung huyết, ứ máu trong nội mạch não, tăng khối lượng máu lưu hành trong não, tế bào não phù nề, khối lượng não thường lớn hơn ở giai đoạn cấp so với khi hồi phục; đặc biệt ở những ca nặng và tử vong não bị phù nề nặng (Bùi Đại, Trịnh Kim Ảnh, 1995; Nguyễn Văn Tảo và Sái Thế công trình KY 01-02, 1995; Looareesuwan 1995, Cordoliani 1998; Newton 1994,...).

Tình trạng xung huyết, ứ trệ tuần hoàn và phù nề não này liên quan tới nhiễm toan và nitric ôxit, tới các chất cytokin như TNFα, IL1-6-8 v.v... đều là những chất có tiềm năng dãn huyết quản. Có ý kiến còn cho rằng đây là một phù nề nhiễm độc tế bào (Cytotoxic oedema) (Newton, 1994).



Hình 16: ***SRAT thể não - Hình ảnh vi thể não*** (Bệnh nhân tử vong)
(xem trang 69)

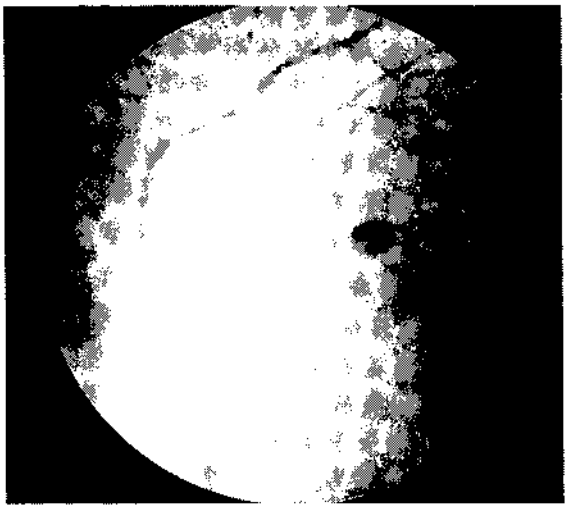
- Phù quanh mạch
- Nhiều HC nhiễm KST trong tiểu tĩnh mạch
- Xung huyết, xuất huyết ở tổ chức não



Hình 17: ***SRAT thể não***
(xem trang 69)

- Vón kết HC nhiễm KSTSR và ống nhiều sắc tố trong mao mạch

Hình 18: ***Hình ảnh vi thể. Não chuột gây nhiễm P. Berghei***
(xem trang 69)
- Phù não nặng xung quanh mạch và quah tế bào (khoảng trắng giãn rộng)
- Nhiều HC nhiễm KST trong vi mạch



D. A. Warrell

Hình 19: ***Hai nốt xuất huyết võng mạc gần hoàng điểm ở một bệnh nhân SRAT thể não*** (xem trang 25)

CHƯƠNG VI

SỐT RÉT ÁC TÍNH Ở TRẺ EM VÀ PHỤ NỮ MANG THAI

1. Sốt rét ác tính ở trẻ em

1.1. Đặc điểm sốt rét ác tính ở trẻ em: tỉ lệ % chuyển đổi (sốt rét ác tính/sốt rét) ở trẻ em có thể cao hơn người lớn, tỉ lệ mắc (sốt rét ác tính/ tổng số trẻ) và nhất là tỉ lệ tử vong thường cao hơn so với người lớn (trên 15 - 30% so với gần 10%). Trong một nước, một vùng, số chết vì sốt rét ác tính ở trẻ em thường chiếm đa phần trong tổng số chết vì sốt rét ác tính.

Bệnh nhi sốt rét ác tính khác với sốt rét ác tính người lớn: chuyển thành nặng hoặc ác tính nhanh sau 1 - 2 ngày, co giật nhiều, thiếu máu trầm trọng, hay có phản xạ thân não bệnh lí (như phản xạ mặt cổ), di chứng thần kinh nhiều hơn (10% so với 5%), biến chứng hạ đường huyết hay gặp hơn. Ngược lại một số hội chứng tổn thương phủ tạng ít gặp ở bệnh nhi so với bệnh nhân người lớn như: suy thận cấp, vàng da, phù phổi cấp, rối loạn đông máu (*xem bảng 6*).

1.2. Triệu chứng sốt rét ác tính ở trẻ em:

Sốt rét ác tính ở bệnh nhi hay có nôn và kèm theo ho, làm cho chẩn đoán dễ lạc hướng. Một số trẻ sốt và co giật, sau đó thường bất tỉnh khoảng nửa tiếng trở lại, không thể coi ngay là sốt rét ác tính, cần khám kĩ hơn và tìm kí sinh trùng sốt rét. Sau một cơn co giật, bệnh nhi vào hôn mê ít nhất 30 phút trở lên mới có giá

trị nghi vấn sốt rét ác tính. Đánh giá mức độ hôn mê ở trẻ em khó hơn, chủ yếu dựa vào đáp ứng đau, đáp ứng gọi hỏi, phản xạ gân xương, phản xạ giác mạc - đồng tử và vận động của nhãn cầu *(bảng 3)*. Mọi trường hợp hôn mê xuất hiện nhanh ở trẻ em - cần phân biệt với cơn hạ đường huyết. Co giật ở bệnh nhi sốt rét ác tính thể não không phải trường hợp nào cũng là biểu hiện của thể não, có khi là cơn co giật của biến chứng hạ đường huyết, hoặc là của sốt cao nên cần phân biệt để cấp cứu được chính xác. Đặc điểm ở bệnh nhi là cơn co giật thường xuất hiện trong hôn mê, nhưng có khi trước hôn mê. Một số bệnh nhi nặng, có tăng trương lực cơ, tư thế duỗi cứng (rigidité en extension) thậm chí cổ lật ngược (Opisthotonos) dễ nhầm với uốn ván, viêm màng não. Bạch cầu ở bệnh nhi sốt rét ác tính đôi khi tăng, nhưng không nhất thiết là có nhiễm trùng bội nhiễm. Tỉ lệ tử vong của bệnh nhi sốt rét ác tính cao gấp 2 - 3 lần người lớn (trên 15 - 30%) thường chết nhanh trong 1 - 2 ngày đầu; và phục hồi cũng thường nhanh hơn - trung bình 30 giờ ở Malawi (White, 1987); Di chứng theo Molyneux, 1989 - có khi 10% (liệt nửa người, rối loạn tiểu não, mù, chậm phát triển, tư duy).

Tình trạng mất nước ở bệnh nhi sốt rét ác tính phổ biến hơn nhiều so với sốt rét ác tính ở người lớn: thường có biểu hiện môi khô, mắt trũng. Casper (+), sút cân, khát, đái ít, tỉ trọng nước tiểu cao, natri niệu thấp, chất cặn nước tiểu bình thường, urê huyết có khi trên 6,5mmol/l nói lên một tình trạng thiếu nước, không phải là suy thận cấp thực thể hiếm gặp ở bệnh nhi.

Thiếu máu ở bệnh nhi sốt rét ác tính cũng thường trầm trọng hơn người lớn, chủ yếu do mật độ kí sinh trùng cao. Biểu hiện mạch nhanh, khó thở, gan to, có tiếng thổi tâm thu, thậm chí suy tim; thiếu máu nặng góp một phần vào hội chứng não (vật vã, hôn mê).

Biến chứng hạ đường huyết đặc biệt phổ biến ở trẻ dưới 3 tuổi hay liên quan đến mật độ kí sinh trùng cao, hôn mê sâu, cơn co giật. Về lâm sàng đôi khi khó phát hiện biến chứng hạ đường huyết, vì một số biểu hiện của hạ đường huyết giống như sốt rét ác tính thể não (hôn mê, co giật v.v...).

*Bảng 6 - **So sánh sốt rét ác tính ở bệnh nhi và người lớn***

Dấu hiệu - Triệu chứng	Bệnh nhân lớn tuổi	Bệnh nhân trẻ em
- Chỉ số chuyển đổi sốt rét ác tính/sốt rét	0,02 - 0,40% (a)	Cao hơn
- Tỉ lệ tử vong	10%	> 15 - 30%
- Thời gian vào hôn mê	Đột ngột hoặc sau nhiều ngày	Thường sau 1 - 2 ngày
- Co giật kiểu động kinh	30%	Nhiều hơn
- Phản xạ bệnh lí thân não (phản xạ mắt cổ...)	Hiếm	Hay gặp
- Thời gian tỉnh (từ khi điều trị)	1-3 ngày (ít khi trên 6 ngày)	1-2 ngày (thường nhanh hơn)
- Suy thận cấp	Hay gặp	Ít gặp hơn
- Phù phổi cấp	Có thể gặp	Hiếm
- Vàng da	Có thể gặp	Hiếm
- Rối loạn đông máu	Gặp tới 10%	Hiếm
- Di chứng	Dưới 5%	≥10%

(H.M. Gilles 1991; D.A. Warrell và cộng sự, 1970, có bổ sung thực tế Việt Nam).

Chú thích: (a) số liệu năm 1995 - 1996 - 1997 (tổng kết công tác Phòng chống sốt rét - tháng 3.1998).

2. Sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai

2.1. Triệu chứng sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai: phụ nữ mang thai bị sốt rét ác tính có thể sẩy thai, thai chết trong bụng, đẻ non, sơ sinh bị suy dinh dưỡng, thậm chí mẹ tử vong. Ở vùng sốt rét nặng, phụ nữ mang thai (nhất là quý 1e và quý 2e) có tỉ lệ mang kí sinh trùng cao hơn phụ nữ khác (Garin và cộng sự, 1985); đậm độ kí sinh trùng ở nhau thai thường cao hơn máu ngoại vi (Mc Gregor và cộng sự, 1983). Sốt rét ở phụ nữ mang thai dễ bị nặng, hay bị thiếu máu, hạ đường huyết, phù phổi cấp và dễ chuyển thành sốt rét ác tính; Tỉ lệ chuyển đổi (sốt rét ác tính/sốt rét) ở bệnh nhân sốt rét thai nghén cao hơn các nữ bệnh nhân sốt rét không mang thai.

Hạ đường huyết là biến chứng phổ biến ở phụ nữ mang thai bị sốt rét ác tính thể não (White và cộng sự, 1983), gặp ở 50% trường hợp được điều trị bằng quinin, có khi xuất hiện ngay trong lần truyền quinin đầu tiên (Looaresuwan và cộng sự, 1985). Trong thai nghén, tế bào của tụy tăng đáp ứng với những chất kích thích tiết insulin như quinin. Hạ đường huyết thường khó phát hiện trên lâm sàng, nhưng đôi khi kèm theo dấu hiệu "động thai, suy thai" với tim thai chậm - yếu, hoặc nhiễm toan lactic ở mẹ.

Phụ nữ mang thai bị sốt rét thể thông thường được điều trị quinin (trong quý 2e và quý 3e) cũng có thể bị hạ đường huyết với triệu chứng: nhịn đói kém, vã mồ hôi, bất tỉnh, ... cần được phân biệt với cơn sốt rét ác tính thể não.

Phụ nữ mang thai bị sốt rét ác tính đặc biệt có nguy cơ dễ bị phù phổi cấp, liên quan tới truyền dịch không giám sát CVP, và thường xảy ra ngay sau khi sinh con.

Sốt rét do P.fal thường gây ra cơn co thắt tử cung ở những phụ nữ chưa có miễn dịch sốt rét. Cơn sốt rét càng cao thì cơn co thắt tử cung càng mạnh và mau, đe dọa suy thai, sẩy thai hoặc đẻ non. Trường hợp khỏi sốt rét và không đẻ non thì sự phát triển của thai nhi cũng bị chậm lại một thời gian và trẻ sơ sinh thường không đủ cân. Ở vùng sốt rét lưu hành, không ít phụ nữ mang thai bị sốt rét nhưng không triệu chứng, và trẻ sơ sinh thường bị thiểu dưỡng liên quan tới kí sinh trùng sốt rét trong máu mẹ.

Phụ nữ mang thai bị sốt rét hoặc sốt rét ác tính dễ mắc thêm nhiễm khuẩn bội nhiễm như viêm phổi, viêm màng não, nhiễm khuẩn đường niệu (khi phải dẫn lưu nước tiểu).

2.2. Sốt rét và thai nghén: sốt rét do P.fal gây tử vong cao ở thai nhi, và ở những phụ nữ mang thai bị sốt rét ác tính trong lần sốt rét sơ nhiễm (Bray và Anderson, 1970). Nhiều nguyên nhân của tình hình này đã được đề xuất: thai nghén đã gây suy giảm miễn dịch cho cơ thể mẹ, một số yếu tố của nhau thai có thể tạo thuận lợi cho kí sinh trùng sinh sản mạnh.

Lượng cortisol trong máu ở phụ nữ mang thai bị sốt rét thường cao hơn ở phụ nữ mang thai không bị sốt rét (Vleugels và cộng sự, 1987). Lượng kháng thể ức chế sự xâm nhập của merozoites vào nhau thai thường giảm vào cuối thời kì mang thai ở những phụ nữ mang thai lần đầu hoặc lần 2 (Garin và cộng sự, 1985). Những biến đổi ở nhau thai như tăng số đại thực bào giữa các nhung mao và đọng fibrin quanh các nhung mao chứa sắc tố sốt rét có thể là những yếu tố dẫn đến suy thai (Philips và Walter, 1985; Anagnos và cộng sự, 1986).

Nhau thai còn có thể là một trong số các cơ quan duy trì được sự tồn tại của P.fal (Terry, 1988). Nhau thai là một vị trí ưa chọn của kí sinh trùng sốt rét sinh sản và vón kết. Kí sinh trùng sốt rét

có thể tương tác với sự vận chuyển các chất dinh dưỡng qua nhau thai đến nuôi dưỡng thai nhi, thông qua sự tắc nghẽn hồng cầu và kí sinh trùng trong vi huyết quản của nhau thai, từ đó dẫn đến tình trạng suy yếu nhau thai cấp.

2.3. Sốt rét bẩm sinh và sốt rét sơ sinh (Congenital M. và Neonatal M): đường truyền kí sinh trùng từ mẹ sang thai nhi trong tử cung có thể xảy ra nhưng cơ chế chưa hoàn toàn rõ. Mặc dù kí sinh trùng P.fal thường tập trung ở nhau trong quý 2-3 ở phụ nữ mang thai mắc sốt rét, nhưng sốt rét bẩm sinh cũng hiếm gặp, dưới 3‰ (Covell, 1950; Bruce Chwatt, 1952; Marcgentilini, 1993). Trong 227 trẻ sơ sinh ở Gambia, kí sinh trùng sốt rét thấy ở 28% máu mẹ, 32% máu rau thai, nhưng không thấy ở máu ngoại vi của một trẻ nào (Logie và Mc Grégor, 1970). Nhưng trong một công trình nghiên cứu ở Tây Phi, Reinhard và cộng sự (1978) đã gặp kí sinh trùng sốt rét ở 22% máu cuống rốn của 198 trẻ sơ sinh và ở 32% máu nhau thai. Ở vùng sốt rét, chỉ xác định sốt rét bẩm sinh khi thấy kí sinh trùng trong máu đứa trẻ sơ sinh trong 7 ngày đầu; nếu thấy kí sinh trùng từ ngày thứ 7 đến ngày thứ 28, gọi là sốt rét sơ sinh, do muỗi truyền. Sốt rét sơ sinh tại vùng sốt rét cũng ít gặp ở trẻ trong vòng 3 tháng tuổi. Biểu hiện lâm sàng sốt rét bẩm sinh và sốt rét sơ sinh thường khó phát hiện, đôi khi có cơn sốt không cao, đứa trẻ thường quấy khóc, lười bú, da xanh xao, gan lách sưng to nhanh, dễ còi xương, suy dinh dưỡng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời.

Sốt rét bẩm sinh và sốt rét sơ sinh hiếm gặp, và thường không rầm rộ có lẽ vì yếu tố kháng thể bảo vệ từ mẹ có miễn dịch đã được truyền qua nhau sang con. Kí sinh trùng P.fal chậm phát triển trong hồng cầu chứa huyết cầu tố F (HbF) có thể cũng là một nguyên nhân (Pasvol và cộng sự, 1976 - 1977); ở trẻ sơ sinh những hồng cầu chứa huyết cầu tố F (HbF) trưởng thành dần dần

và ít bị nhiễm kí sinh trùng P.fal hơn là những hồng cầu non chứa huyết cầu tố E (Wilson và cộng sự, 1977; Pasvol và cộng sự, 1990).

CHƯƠNG VII

TIÊN LƯỢNG SỐT RÉT ÁC TÍNH

Sốt rét ác tính thể não cần được tiên lượng để:

- Cấp cứu điều trị kịp thời chính xác.
- Chỉ định mời tuyến sau tới tăng cường.
- Chuyển tuyến hợp lí.

Yếu tố lâm sàng với các mức độ tiên lượng;

Độ I: trung bình.

Độ II: nặng.

Độ III: rất nặng.

Độ IV: dè dặt, xấu.

1. Triệu chứng lâm sàng và giá trị tiên lượng

*Bảng 7 - **Triệu chứng lâm sàng và giá trị tiên lượng***

TT (1)	Triệu chứng lâm sàng (2)	Mức độ tiên lượng (3)			
		I	II	III	IV
1	Mức độ rối loạn ý thức				
	- Cuồng sảng vật vã hoặc thờ ơ khờ khạo (thời kì khởi phát)	+			
	- Hôn mê nông (còn phản xạ đau và phản xạ gân xương)		+		
	- Hôn mê sâu (mất phản xạ đau, mất phản xạ gân xương và da bụng, bìu; còn phản xạ giác mạc và đồng tử)			+	
	- Hôn mê quá 6 ngày (mất phản xạ giác mạc...)				+

	Theo thang điểm glasgow				
	8-12 điểm	+			
	4-7 điểm		+		
	3 điểm			+	+
2	Co giật kiểu động kinh				
	- Co giật cục bộ	+			
	- Co giật toàn thân ngắn và thưa (15 phút; 5 cơn/24 giờ)		+		
	- Co giật toàn thân dài và mau (60 phút; 1 cơn/giờ)			+	
	- Cơn co giật liên tục, ngừng thở cuối cơn				+
	Thời gian xuất hiện:				
	- Xuất hiện lúc khởi phát (ngày 1°)	+	+		
	- Xuất hiện muộn (ngày 2-3-4° của hôn mê)			+	+
3	Trương lực cơ				
	- Tăng trương lực cơ		+	+	
	- Cơn duỗi cứng mất não/ mất vỏ			+	+
	- Tư thế cổ lật ngược (trẻ em)			+	+
4	Kèm theo tổn thương phủ tạng:				
	- Sốc, suy gan cấp, phù phổi cấp.			+	+
	- Suy thận cấp		+	+	
	- Rối loạn tiêu hoá (thể giống tả)		+		
	- Đái ra huyết cầu tố		+	+	
	- Xuất huyết (xuất huyết võng mạc...)			+	
5	Có triệu chứng thần kinh khu trú:				
	- Liệt dây thần kinh sọ não		+	+	
	- Liệt nửa người				+
6	Có viêm bội nhiễm:				
	- Viêm phổi			+	
	- Viêm đường niệu			+	

(Bùi Đại và cộng sự 1974 - 1995)

Tóm lại: đối với SRAT ở Việt Nam

a. Những triệu chứng tiên lượng rất nặng bao gồm:

+ Hôn mê sâu, điểm Glasgow 3

+ Co giật kiểu động kinh dài và mau, xuất hiện muộn.

+ Có tổn thương phủ tạng như: sốc, phù phổi cấp, suy gan cấp, suy thận cấp, đái ra huyết cầu tố, xuất huyết.

+ Có liệt dây thần kinh sọ não.

+ Viêm nhiễm bội nhiễm.

b. Những triệu chứng tiên lượng dè dặt và xấu bao gồm:

+ Hôn mê 3 điểm Glasgow, kéo dài quá 6 ngày.

+ Co giật liên tục đe dọa ngạt cuối cơn, có cơn duỗi cứng mất não/mất vỏ.

+ Sốc kéo dài, suy gan cấp và phù phổi cấp.

+ Liệt nửa người.

2. Chỉ số sinh học có giá trị tiên lượng

Những chỉ số sinh học có ý nghĩa tiên lượng xấu trên những bệnh nhân sốt rét ác tính thể não người lớn ở Thái Lan đã được đề xuất như sau (*xem bảng 8*).

Nhiễm toan chuyển hoá và đông máu rải rác nội mạch là 2 biến chứng rất nặng.

Trong một nghiên cứu ở Malawi trên 131 bệnh nhân sốt rét ác tính thể não (Molyneux và cộng sự, 1989) có 8 yếu tố lâm sàng và xét nghiệm có giá trị tiên lượng:

- Tuổi dưới 3
- Hôn mê sâu (điểm Glasgow 0-5)
- Cơn co giật xuất huyết trong 3 giờ sau khi nhập viện.

- Mất phản xạ giác mạc.

- Có dấu hiệu mất não (tăng trương lực cơ, duỗi cứng mất não, mất vỏ, cổ lật ngược).

- Đường huyết hạ dưới 2,2mmol/l

- Bạch cầu tăng trên 15.000

- Mật độ kí sinh trùng trên 10^6 thể tư dưỡng/ml.

Những bệnh nhi có 4 yếu tố trở lên có nguy cơ tử vong hoặc để lại di chứng thần kinh gấp 8 lần so với những bệnh nhi có 3 yếu tố trở xuống. Nồng độ lactat trong huyết tương hoặc trong dịch não tuỷ, nồng độ men SGOT - SGPT và nồng độ 5 nucleotidase có ý nghĩa tiên lượng không trực tiếp. Yếu tố cơ thể như mang thai (nhất là con so), cắt lách, có suy giảm miễn dịch hoặc chưa có miễn dịch với sốt rét đều là những yếu tố tạo thuận lợi cho bệnh diễn biến nặng.

Bảng 8. ***Chỉ số sinh học ở bệnh nhân SRAT có tiên lượng xấu (White và cộng sự, 1983 - 1985)***

Kí sinh trùng	Tỉ lệ hồng cầu nhiễm kí sinh trùng >5% Số lượng kí sinh trùng > 250.000 kí sinh trùng/ml Thể phân liệt xuất hiện ở máu ngoại vi.
Máu	Huyết cầu tố < 4,4mmol/l (< 7,1g/ 100ml) Bạch cầu > 12.000/$_\mu$l (có nhiễm khuẩn bội nhiễm) Đường huyết < 2,2mmol/l (< 40mg/100ml) Urê huyết > 21,4mmol/l (> 60mg/100ml) Creatinin máu >265$_\mu$mol/l (> 3mg/100ml) Men SGOT - nSGPT > 3 lần Lactat dịch não tuỷ > 6mmol/l Antithrombin III giảm <80% so với bình thường Có đông máu rải rác nội mạch (+) (PDF+; %prothrombin giảm; fibrinolyse+; ...)

CHƯƠNG VIII

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT SỐT RÉT ÁC TÍNH THỂ NÃO- KINH NGHIỆM

1. Chẩn đoán phân biệt sốt rét ác tính thể não

Khi xác chẩn là sốt rét ác tính thể não, nhất là trong điều kiện soi không thấy kí sinh trùng trong máu ngoại vi hoặc không sẵn kính hiển vi dưới tay (ở tuyến y tế cơ sở), cần phân biệt với một số bệnh dễ nhầm với sốt rét ác tính thể não.

1.1. Dengue xuất huyết thể não:

Dengue xuất huyết thể não là một thể rất nặng, không phổ biến, chiếm khoảng 2% - 2,2% số bệnh nhi Dengue xuất huyết điều trị tại bệnh viện tuyến cuối (30/1546 tại Bệnh viện B Hà Nội, 1969; 79/3625 tại Bệnh viện Nhi đồng I TP. Hồ Chí Minh), và khoảng 5% số bệnh nhân Dengue xuất huyết người lớn (21/412 tại Bệnh viện K.43, 1975), (32/671 tại Giacarta, L.K.Kho và cộng sự, 1983)

Tỉ lệ tử vong vì Dengue xuất huyết thể não rất cao, tới 40% (12/30 ca bị chết tại bệnh viện 175, 1975 - 1976). Dengue xuất huyết thể não diễn biến cũng nhanh như một hội chứng não cấp với BC bình thường hoặc giảm, nhưng khác sốt rét ác tính thể não ở chỗ:

- Hôn mê thường từ từ, ít khi có cơn co giật kiểu động kinh, thường kéo dài.

- Sốt không thành cơn, trung bình 4 - 7 ngày, thường tự giảm sốt.

- Kèm theo xuất huyết dưới da và niêm mạc, dấu hiệu dây thắt (+): thường có ban xuất huyết ở da, niêm mạc hoặc phủ tạng (ban xuất huyết điển hình của Dengue xuất huyết).

- Tiểu cầu giảm, hematocrit tăng.

- Sau một số ngày sốt, hồng cầu vẫn không tụt như ở sốt rét ác tính.

- Nếu điều trị thử nghiệm sốt rét ác tính, bệnh nhân không thể tỉnh sau 3 - 6 ngày như quy luật ở sốt rét ác tính.

- XN Mc Elisa (+), hoặc IH (+); kí sinh trùng sốt rét (-).

Chú ý: tiểu cầu ở sốt rét ác tính có giảm ở một số trường hợp, nhưng không phổ biến như ở Dengue xuất huyết thể não. Cần xem xét các yếu tố dịch tễ: mùa dịch Dengue xuất huyết, địa phương lưu hành Dengue xuất huyết (thường là thành thị > nông thôn), có điểm khác với vùng sốt rét.

1.2. Viêm não B:

Ở Việt Nam, viêm não B gặp ở cả hai miền nhưng nhiều hơn ở phía Bắc. Đại bộ phận là bệnh nhi dưới 13 - 14 tuổi, vài năm gần đây gặp cả ở người lớn. Viêm não B khác sốt rét ác tính thể não ở những điểm sau:

- Sốt không thành cơn.

- Hôn mê là chủ yếu, khởi phát nhanh.

- Thường có dấu hiệu thần kinh định khu từ sớm: liệt nửa người, tổn thương dây thần kinh vận nhãn, babinski (+) một bên v.v...

- Hay kèm theo viêm màng não thanh dịch.

- Hồng cầu không giảm như sốt rét ác tính, bạch cầu có xu hướng tăng nhẹ, lách thường không sưng to như một số bệnh nhân đã có tiền sử sốt rét.

- Da, niêm mạc thường xung huyết trong thời gian đầu.

- Kí sinh trùng sốt rét (-).

- Hôn mê thường kéo dài hơn sốt rét ác tính thể não, ít khi tỉnh trong 3 - 6 ngày đầu, sau hồi phục để lại di chứng ở khoảng 1/3 số bệnh nhân.

1.3. Xuất huyết não:

Khoảng 20 - 30% sốt rét ác tính thể não khởi phát vào hôn mê đột ngột trong lúc bệnh nhân đang sinh hoạt bình thường, dễ nhầm với xuất huyết não. Nhưng xuất huyết não khác ở chỗ:

- Thường ít sốt trong giờ đầu, sau một số giờ sốt có thể tăng, nhưng không thành cơn.

- Bệnh nhân thở sâu, phì phò.

- Có biến chứng liệt khu trú rất rõ khi xuất huyết ở bán cầu đại não (liệt nửa người, liệt một chi, liệt dây thần kinh VII (má phồng lên theo nhịp thở ở một bên), Mingazzini (+), Barre (+), Babinski (+) một bên, ...

- Thường kèm theo huyết áp cao, mạch chậm căng.

- Hôn mê ở xuất huyết não diễn biến không có quy luật kéo dài 1 - 6 ngày như sốt rét ác tính thể não.

- Lách bình thường.

- Kí sinh trùng sốt rét (-).

- Bệnh nhân đa số là cao tuổi, có tiền sử vữa xơ động mạch hoặc huyết áp cao.

1.4. Biến chứng, di chứng chấn thương sọ não:

Một số trường hợp sốt rét ác tính thể não khởi phát đột ngột bằng ngã, kèm theo co giật kiểu động kinh, sây sát da đầu, dễ

nhầm là chấn thương sọ não. Ngược lại, những chấn thương sọ não cũ (trong chiến tranh, thời bình) có một số biến chứng và di chứng gần giống và dễ nhầm với sốt rét ác tính thể não nhất là trong vùng sốt rét:

- Chấn thương sọ não với ổ máu tụ và phù não cấp: hôn mê xuất hiện sau khi bị chấn thương sọ não, trường hợp này thường có thời gian tỉnh, kèm theo dấu hiệu tăng áp lực sọ não rõ (phù nề gai thị, nôn vọt, huyết áp tăng, mạch chậm) và dấu hiệu liệt khu trú. Thường không có sốt thời gian đầu.

- Viêm màng não mủ: xuất hiện sau chấn thương sọ não hoặc bị rạn sọ não từ 3 ngày đến 1 tháng với triệu chứng: sốt cao, hôn mê, hội chứng màng não rõ, dịch não tuỷ đục có tế bào đa nhân thoái hoá, bạch cầu cao, chuyển trái.

- Áp xe não: xuất hiện sau khi bị thương ở sọ não từ 2 - 3 tuần đến 20 - 30 năm sau với biểu hiện: sốt cao, hôn mê, tăng áp lực sọ rõ, vùng khuyết xương sọ căng phồng, kèm theo triệu chứng liệt khu trú, hội chứng màng não thất thường, dịch não tuỷ có khi không biến đổi bạch cầu cao chuyển trái, chẩn đoán xác định áp xe não bằng chụp sọ não cắt lớp.

1.5. Một số hội chứng não cấp do rối loạn chuyển hoá như hôn mê do hạ đường huyết trong hành quân đường dài, lao động, xây dựng..., do rối loạn nước và điện giải (mất nước trong say nóng, say nắng), cũng cần phân biệt với sốt rét ác tính thể não trong vùng sốt rét.

1.6. Loạn tâm thần do căn nguyên tâm lí: trong hoàn cảnh nhiều stress có thể gây loạn thần kinh do căn nguyên tâm lí cần phân biệt với một số trường hợp sốt rét ác tính thể não khởi phát

như ngã đột ngột trong lúc đang lao động hoặc trong sinh hoạt bình thường, tại những vùng sốt rét lưu hành. Lí do cần phân biệt với sốt rét ác tính thể não bởi vì cũng có 10% trường hợp sốt rét ác tính thể não khi hôn mê bệnh nhân chưa sốt (*bảng 2*).

2. Kinh nghiệm chẩn đoán sốt rét ác tính thể não

2.1. Tại vùng lưu hành sốt rét: trước một bệnh nhân hôn mê, trước tiên nên chẩn đoán phân biệt sốt rét ác tính thể não, vì sốt rét ác tính hiện nay là bệnh phổ biến nhất trong cấp cứu nội khoa ở vùng sốt rét, chiếm tỉ lệ khoảng 75% tổng số cấp cứu nội tại vùng SR.

2.2. Trong trường hợp nghi ngờ chưa xác định được: cần tập trung tìm kí sinh trùng sốt rét trong máu, tìm nhiều lần, làm test QBC, làm parasight F test tìm kháng thể, lấy máu từ lách, chọc tuỷ. Nếu không thấy kí sinh trùng SR ở máu ngoại vi cũng chưa loại trừ được sốt rét ác tính, vì trong ngày đầu của sốt rét ác tính có thể tới 10 - 15% trường hợp không thấy kí sinh trùng ở máu ngoại vi (*bảng 2*), vì lúc đó kí sinh trùng sốt rét P.fal thường tập trung phát triển trong mao mạch phủ tạng chưa ra nhiều ở máu ngoại vi do rối loạn vi tuần hoàn, hoặc vì hồng cầu nhiễm kí sinh trùng SR dính kết vào thành mạch, hoặc kí sinh trùng có mặt ở máu ngoại vi nhưng mật độ kí sinh trùng dưới ngưỡng để phát hiện. Một số ít trường hợp có mật độ kí sinh trùng sốt rét cao (+++) hoặc (++++) trước khi vào hôn mê, và khi vào hôn mê chỉ còn (+) hoặc hoàn toàn không thấy (-), đã được thông báo (Bùi Đại, Chẩn đoán và điều trị sốt rét dai dẳng, sốt rét ác tính, sốt rét đái huyết cầu tố, Cục quân y xuất bản 1974).

2.3. Trước một bệnh nhân hôn mê ở vùng sốt rét lưu hành: dù không sốt, lách không sưng, bạch cầu cao, cũng không nên loại ngay sốt rét ác tính thể não vì: một số bệnh nhân SRAT lúc

khởi phát ngã ra nhưng chưa sốt ngay (5%), sau đó sốt tăng dần; không ít bệnh nhân sốt rét ác tính lách không sờ thấy dưới bờ sườn (50 - 70%) vì phần đông sốt rét ác tính là sốt rét sơ nhiễm hoặc sốt rét trong 3 - 6 tháng đầu nên lách chưa đủ sưng to xuống dưới bờ sườn, hoặc vì bệnh nhân suy giảm miễn dịch nên lách kém phản ứng; hãn hữu có trường hợp sốt rét ác tính bạch cầu tăng rất cao chuyển trái dễ nhầm với một nhiễm khuẩn nặng, nhưng thực ra đây là sốt rét ác tính có bội nhiễm vi khuẩn, hoặc có một phản ứng bạch cầu.

2.4. Trường hợp chưa rõ: còn phân vân giữa sốt rét ác tính thể não với Dengue xuất huyết thể não, viêm não B, cơn động kinh, cơn hysteria, bệnh não do rối loạn chuyển hoá v.v... nên điều trị thử sốt rét ác tính theo phương châm: "Thà nhầm một bệnh khác là sốt rét ác tính còn hơn bỏ sót sốt rét ác tính" vì hai lí do:

- Ở vùng lưu hành sốt rét, hôn mê do sốt rét phổ biến nhất, những hôn mê do nguyên nhân khác ít hơn.

- Sốt rét ác tính có biện pháp điều trị đặc hiệu, nếu không xử trí kịp thời có thể tử vong trong những ngày đầu.

2.5. Trong vùng sốt rét lưu hành: có thể mắc một bệnh khác không phải sốt rét ác tính (như hôn mê gan do viêm gan virus, Dengue xuất huyết thể não...) nhưng trong máu vẫn tìm thấy kí sinh trùng sốt rét vì là người mang kí sinh trùng lạnh hoặc bệnh nhân bị nhiễm phối hợp hai bệnh. Vì vậy không nên máy móc căn cứ vào sự có mặt của kí sinh trùng ở máu ngoại vi mà chẩn đoán sốt rét ác tính thể não quá dễ dàng, từ đó bỏ sót căn bệnh khác, hoặc bỏ sót một trường hợp nhiễm phối hợp SR với một bệnh khác.

2.6. Chẩn đoán sốt rét ác tính thể não phải toàn diện: sau khi xác định là sốt rét ác tính thể não, cần kiểm tra các rối loạn

chức năng và tổn thương các phủ tạng, vì những tổn thương này thường phát triển song song, nhưng chúng có thể diễn biến tiềm tàng hoặc bị hội chứng thần kinh lấn át.

Cần kiểm tra các biến chứng, phổ biến là viêm phổi.

Xác định trạng thái lâm sàng thể não (cuồng sảng, hôn mê, hôn mê có co giật, hôn mê có triệu chứng định khu, co duỗi cứng, liệt nửa người...) để biết bệnh nhân đang ở giai đoạn nào, tiên lượng ra sao.

Cần đánh giá thể trạng bệnh nhân (cân nặng, huyết học, gan, tim, thận, dinh dưỡng, bệnh mãn tính sẵn có, nữ bệnh nhân mang thai hay không) để quyết định chọn thuốc, liều lượng thuốc.

2.7. Chẩn đoán sốt rét ác tính phải thật sớm: cần bám sát những bệnh nhân sốt rét có những yếu tố nguy cơ và đặc biệt theo dõi những bệnh nhân sốt rét thể thông thường có triệu chứng dự báo sốt rét ác tính (*xem bảng 5*). Với trường hợp có yếu tố nguy cơ thì cần loại trừ hoặc hạn chế yếu tố đó. Với trường hợp có triệu chứng dự báo sốt rét ác tính cần điều trị ngay như một sốt rét ác tính.

3. Một số sai lầm hay mắc trong chẩn đoán

Hỏi tiền sử dịch tễ, tiền sử bệnh không cặn kẽ: không nắm được bệnh nhân trước đây đã mắc sốt rét; không biết bệnh nhân vừa di chuyển từ vùng sốt rét nhẹ đến vùng sốt rét nặng. Đặc biệt tại vùng lành trước một bệnh nhân hôn mê không biết là bệnh nhân vừa qua vùng sốt rét, nên không cảnh giác với sốt rét ác tính; không hỏi kĩ người nhà về đặc điểm cơn sốt ba giai đoạn của bệnh nhân.

Trường hợp bệnh nhân không lui tới các vùng sốt rét lưu hành, chỉ sinh hoạt và lao động tại một vùng được coi là không có sốt

rét có khi đã bỏ sót sốt rét ác tính, vì vùng này không được điều tra kĩ và đánh giá chính xác về côn trùng và kí sinh trùng.

Không nghĩ tới sốt rét ác tính vì cho rằng bệnh nhân đã dùng thuốc dự phòng sốt rét. Cần lưu ý rằng không một thuốc sốt rét nào có giá trị phòng ngừa sốt rét tuyệt đối, thuốc phòng chỉ nhằm diệt kí sinh trùng trong ngày hôm uống thuốc trừ một số thuốc thải chậm như mefloquin, v.v... Hơn nữa uống thuốc phòng không đúng giờ giấc cũng không đảm bảo duy trì một nồng độ thuốc ổn định trong máu đủ diệt kí sinh trùng.

Trong điều tra dịch tễ, không điều tra tiền sử về truyền máu, và ghép phủ tạng... nên bỏ sót chẩn đoán sốt rét do truyền máu hay ghép tạng...

Không tìm thấy kí sinh trùng ở máu ngoại vi do nhiều sai sót về kĩ thuật: dàn tiêu bản kém, kính hiển vi không tốt, lam kính bẩn, PH thuốc nhuộm không đạt yêu cầu, thuốc nhuộm nhiễm bẩn, người soi thiếu kinh nghiệm, soi không đủ 100 vi trường đã kết luận âm tính,...

Chẩn đoán dễ nhầm:

Bỏ sót nhiễm khuẩn huyết gram (-) và coi là sốt rét ác tính thể sốc.

Bỏ sót xoắn trùng vàng da xuất huyết, và coi là sốt rét ác tính thể gan mật.

Bỏ sót thiểu niệu do mất nước điện giải, và coi là sốt rét ác tính đã có suy thận thực thể.

Không nghĩ tới biến chứng hạ đường huyết vì các triệu chứng gần giống với sốt rét ác tính thể não (rối loạn ý thức, co giật...)

CHƯƠNG IX

CƠ CHẾ BỆNH SINH SỐT RÉT ÁC TÍNH

Sốt rét ác tính cơ bản là một rối loạn huyết động trong hệ vi tuần hoàn các phủ tạng gây tình trạng vón mảnh (sequestration) các hồng cầu nhiễm kí sinh trùng trong mao mạch sâu. Sự tạo mảnh này nổi rõ nhất ở não (Mac Pherson et al, 1985), nên sốt rét ác tính thể não phổ biến nhất. Trường hợp sự tắc nghẽn này trội lên ở một phủ tạng khác, sẽ gặp sốt rét ác tính thể phủ tạng. Người ta nhận thấy: trong mao mạch não chứa đựng nhiều hồng cầu nhiễm kí sinh trùng, chủ yếu là những tư dưỡng già và thể phân liệt; người ta cho rằng những hồng cầu nhiễm kí sinh trùng đã ngưng kết với nhau và khó chui lọt trong các mao mạch, dòng máu chậm lại (Gaskell và Millar, 1920); từ đó có giả thuyết "bùn máu" (Sludging) (Knisely và cộng sự, 1941).

Tới nay cơ chế sinh ra vón mảnh hồng cầu nhiễm kí sinh trùng và tắc nghẽn vi mạch (rối loạn huyết động trong vi tuần hoàn) chưa được hiểu đầy đủ, có 5 giả thuyết được đề xuất:

1. Giả thuyết bệnh lí của màng hồng cầu (Miller và cộng sự, 1971; Lee và cộng sự, 1982; Cranston và cộng sự, 1984)

Các hồng cầu nhiễm kí sinh trùng P.fal giảm khả năng biến dạng do màng hồng cầu cứng, méo mó nên màng hồng cầu không luồn lách được qua các mao mạch, vón kết lại gây tắc nghẽn trong vi tuần hoàn gây thiếu máu và thiếu O_2 tế bào. Trong mao mạch và tĩnh mạch nhỏ của phủ tạng chủ yếu là những thể tư dưỡng già và thể phân liệt. Những hồng cầu nhiễm kí sinh

trùng trưởng thành có lẽ dễ bị tắc lại trong các mao mạch vì khả năng biến dạng của hồng cầu giảm theo với sự trưởng thành của kí sinh trùng (Cranston và cộng sự, 1984). Lee và cộng sự (1982) nhận thấy những hồng cầu nhiễm kí sinh trùng luồn qua những lỗ nhỏ của màng lọc kém hơn những hồng cầu không nhiễm. Hiện tượng màng hồng cầu nhiễm kí sinh trùng cứng lại sau này được giải thích là do những protein của kí sinh trùng đọng trên màng. Giả thuyết "bệnh lí của hồng cầu" dẫn đến tắc nghẽn vi tuần hoàn, gây thiếu máu, thiếu O_2, hoại tử tế bào; còn có ý kiến cho rằng từ những hồng cầu nhiễm bị tắc nghẽn lại, các kí sinh trùng phóng ra các sản phẩm độc.

Giả thuyết cơ học về tắc nghẽn vi tuần hoàn do hồng cầu vón mảnh tuy nhiên không giải thích được một số điểm: nếu do màng hồng cầu cứng, do hồng cầu giảm khả năng biến dạng và luồn lách, thì tại sao sự tắc nghẽn và hiện tượng vón mảnh xảy ra ở cả những đoạn mao mạch lớn thậm chí những tiểu tĩnh mạch hậu mao quản (Mac Pherson và cộng sự, 1985), và tại sao hồng cầu nhiễm kí sinh trùng P.vivax không bị tắc vón, mặc dù to hơn hồng cầu nhiễm kí sinh trùng P.falciparum v.v.

2. Giả thuyết bệnh lí thành mạch: tăng tính thấm thành mạch (Maegraith và Fletcher, 1972)

2.1. Maegraith và Fletcher (1972) cho rằng tắc nghẽn huyết động trong vi mạch ở sốt rét ác tính bắt nguồn từ một tình trạng tăng tính thấm các mao mạch não, dẫn đến thoát huyết tương vào tổ chức kẽ của não một mặt gây phù nề não, mặt khác gây cô máu và trì trệ huyết động trong lòng mạch, từ đó sinh ra vón mảnh, tắc nghẽn vi mạch tuần hoàn và các tế bào giảm tưới máu, thiếu O_2. Như vậy theo Maegraith và Fletcher, nguyên nhân tiên phát của tình trạng rối loạn vi tuần hoàn không phải do bệnh lí màng hồng

cầu, mà do bệnh lí thành mạch. Ở những khỉ Rhesus gây nhiễm P.knowlesi nặng, thành mạch đều tăng thấm đối với albumin được đánh dấu bằng iod phóng xạ. Theo các tác giả, đây là một tình trạng viêm thành mạch "không nhiễm khuẩn" do các chất trung gian như kinin gây ra. Tình trạng này hồi phục nhanh chóng bởi thuốc corticosteroid và tác dụng kháng viêm của thuốc sốt rét nhóm quinolin... (Migasena và Maegraith, 1967).

Giả thuyết tăng tính thấm thành mạch xác nhận phù não là tổn thương chủ yếu trong sốt rét ác tính thể não, là căn cứ trong một thời gian dài cho việc chống phù nề bằng những thuốc như corticosteroid, mannitol...

2.2. Giả thuyết tăng tính thấm thành mạch và phù nề não không được Warrell D.A và cộng sự chấp nhận vì nhiều lẽ (Warrell D.A và cộng sự, 1986):

- Sốt rét nặng ở khỉ Rhesus nhiễm P.knowlesi khác sốt rét nặng P.fal ở người cả về lâm sàng và sinh lí bệnh. Vì ở khỉ hôn mê không phổ biến, và sự tạo mảnh hồng cầu trong mao mạch không quan trọng.

- Nếu thành mạch tăng tính thấm, thì theo Warrell D.A. phù nề não thường kèm theo tăng áp lực nội sọ, tăng áp lực DNT, phù nề gai thị, những hiện tượng này thường không thấy ở bệnh nhân sốt rét ác tính. Hơn nữa dùng steroid trong điều trị sốt rét ác tính thể não không giảm được tử vong, không rút ngắn được thời gian hôn mê so với nhóm chứng dùng placebo (Warrell và cộng sự, 1982; Hoffman và cộng sự, 1988).

Bằng cách đánh dấu albumin bởi iod 125, cũng không thấy có rối loạn tính thấm rõ rệt giữa khu vực máu và khu vực DNT (Warrell và cộng sự, 1986; Badibanga và cộng sự, 1986).

Căn cứ vào những quan sát trên, Warrell và cộng sự (1986 - 1988) cho rằng phù não do mao mạch não tăng tính thấm để thoát dịch không phải thường có ở sốt rét ác tính thể não, do đó không phải là nguyên nhân của hôn mê trong thể não; hiện tượng phù nề não ở tử thi theo tác giả bắt nguồn từ những hiện tượng cuối cùng trước tử vong như tụt huyết áp, nhiễm toan nặng...

2.3. Tuy vậy cho tới nay vẫn còn không ít công trình nghiên cứu và lập luận bênh vực giả thuyết tăng tính thấm mao mạch và phù nề não trong sốt rét ác tính thể não:

- Areekul và cộng sự (1987 - 1988) nghiên cứu trên khỉ Rhesus nhiễm P.coatneyi và P.knowlesi và trên bệnh nhân sốt rét ác tính do P.fal, đã xác minh có thoát albumin và fibrinogen ra ngoài mao mạch.

- Mổ tử thi bệnh nhân sốt rét ác tính, Horstmann và cộng sự (1985) nhận thấy ở 9 bệnh nhân chết trong 5 ngày đầu có phù não nặng hơn 5 bệnh nhân chết muộn hơn sau 14 ngày. Kết quả này nói lên sốt rét ác tính thể não có tăng tính thấm và phù não (phù não ở đây không phải là hiện tượng sau chết (postmortem)).

- Neil A (1994) thấy ở dòng chuột CBA/T6 hiện tượng tăng thấm với xanh Evans xuất hiện rất sớm trước khi trở thành sốt rét ác tính, trong khi ở dòng chuột DBA/2J, hiện tượng tăng thấm xanh Evans rất ít và xuất hiện muộn (Neil A, 1994).

- Sen Gupta SK và cộng sự (1992) nghiên cứu ở 24 bệnh nhân SRAT tử vong cũng thấy tổn thương chung ở não tử thi là phù não, xuất huyết đốm, có chất hyalin ở thành mạch bị tắc nghẽn và nhiều HC nhiễm kí sinh trùng trong lòng mạch.

- Looreenasuwan và cộng sự (1995) chụp hình ảnh não bằng cộng hưởng (MRI) ở 24 bệnh nhân sốt rét ác tính thể não, thấy dấu hiệu phù não trên hình ảnh MRI ở 22 bệnh nhân, mặc dù các

bệnh nhân này không có triệu chứng lâm sàng thật rõ của phù não và tăng áp lực sọ. Trong cả 4 ca tử vong, có 2 bệnh nhân suy hô hấp, hình ảnh MRI phù não mạnh, sau đó thoát vị não.

- Ở Việt Nam, trong công trình cấp nhà nước KY01-02 về SRAT (1991 - 1995) Sái Thế, Nguyễn Văn Tảo, Bùi Đại và cộng sự nghiên cứu tổn thương não ở 25 trường hợp tử vong vì sốt rét ác tính thể não, phân ra làm hai nhóm (chết rất sớm sau 2 - 48 giờ và nhóm chết muộn hơn sau 49 - 96 giờ). Cả hai nhóm được giải phẫu trong 10 giờ đầu, để loại trừ sự khác biệt giữa hai nhóm về "Tổn thương phù não sau tử vong", tác giả nhận thấy ở cả hai nhóm đều có phù não, cuộn não bè (100%), rãnh não nông (100%), huyết quản căng tím đen (100%), chất não mềm ướt (100%), phù quanh mạch (100%), phù quanh tế bào (100%), đốm xuất huyết rải rác (100%), với mức độ nặng hơn rõ rệt ở nhóm chết sớm so với nhóm chết muộn. Tác giả cũng nghiên cứu tổn thương não ở 30 chuột nhắt trắng, nặng đều 18g, gây nhiễm P.berghei, và phân ra 3 nhóm (nhiễm kí sinh trùng nhẹ, trung bình và nặng); ngoài ra còn có một nhóm chứng, các chuột được cắt cổ (khi còn sống) để loại trừ hiện tượng "phù nề sau chết", kết quả cho thấy: não của chuột gây nhiễm đều tăng trọng lượng so với trước thử nghiệm, tỉ trọng giữa trọng lượng não trên trọng lượng chuột ở 3 nhóm thử nghiệm cao hơn nhóm chứng (0,022 - 0,026 và 0,031 - chứng 0,019); bề mặt não chuột thực nghiệm đều căng bóng, các mạch xám sẫm, chất não mềm ướt, 100% có kí sinh trùng trong hồng cầu, có phù quanh mạch và quanh tế bào. Riêng hiện tượng dính kết hồng cầu vào thành mạch, hư biến tế bào nội mạc, và đốm xuất huyết chỉ gặp ở nhóm chuột nhiễm kí sinh trùng trung bình và nặng. Những quan sát trên cho thấy: trong sốt rét ác tính thể não ít nhiều có xung huyết, phù nề não với mức độ khác nhau, tổn thương này cũng đã được nhiều y văn

đề cập đến (Vũ Công Hoè, 1966; Nguyễn Như Bằng, Nguyễn Gia Quyền, 1970; Phạm Song và Nguyễn Ánh Nguyệt, 1993).

2.4. Bàn luận về phù não trong SRAT thể não: hội chứng phù não thường được phân chia ra hai mức độ:

- Một là phù não do u, do áp xe, do có khối nội sọ vẫn được coi là "phù não ngoại khoa" thường có dấu điểm chỉ, có nề gai thị, tăng áp lực nội sọ, có tăng áp lực dịch não tuỷ.

- Hai là "phù não nội khoa" ở những trường hợp viêm não, hội chứng não cấp như trong sốt rét ác tính ... thông thường không có dấu ấn điểm chỉ, không có tăng áp lực nội sọ, không có phù nề gai thị, có thể chỉ tăng rất nhẹ albumin DNT và phân li nhẹ albumin/ tế bào trong DNT. Nhưng triệu chứng có giá trị là hệ số đường kính động mạch/ tĩnh mạch ở đáy mắt thường tăng hơn 1/3 (Bùi Đại và cộng sự, 1974). Warrell (1991) nghiên cứu ở 40 bệnh nhi sốt rét ác tính thể não Gambia cũng không thấy dấu hiệu lâm sàng của tăng áp lực sọ não, nhưng có tăng áp lực dịch não tuỷ ở 82%. Warrell D.A. (1986) đã loại trừ phù não ở SRAT dựa vào sự vắng mặt của phù nề gai thị và của tăng áp lực dịch não tuỷ, nhưng hai dấu hiệu này chủ yếu xuất hiện ở những trường "phù não ngoại khoa" thường kèm theo tăng áp lực nội sọ, ít thấy ở "phù não nội khoa", do không có tăng áp nội sọ rõ rệt. Hơn nữa dựa vào kết quả âm tính của corticoid liệu pháp trong tổng thể nhiều biện pháp cấp cứu điều trị sốt rét ác tính thì khó kết luận là không có phù nề não, bởi vì thuốc steroid chưa được chính thức chỉ định trong xử trí sốt rét ác tính do tác dụng hai mặt của hormon này: chống viêm, chống xuất huyết và phù nề, nhưng đồng thời ức chế suy giảm đáp ứng miễn dịch.

Ngày nay với học thuyết về cytokin (TNF, INF, IL...), quá trình tổn thương nội mạc thành mạch các huyết quản và hiện tượng dính kết hồng cầu với thành mạch đã được sáng tỏ hơn.

3. Giả thuyết dính kết tế bào

Để giải thích hiện tượng tắc nghẽn, rối loạn vi tuần hoàn, nhiều tác giả đã nghiên cứu nhận thấy có sự dính kết giữa hồng cầu nhiễm P.fal với tế bào nội mô huyết quản, các hồng cầu nhiễm kí sinh trùng còn có khả năng dính kết với các hồng cầu không nhiễm - đó là khả năng tạo hoa hồng. Quá trình dính kết dẫn đến tắc nghẽn này không đơn giản có tính cơ học, nó mang tính lí sinh học, đó là sự dính kết giữa các chất kết dính ở màng hồng cầu với các thụ cảm thể ở tế bào nội mô.

3.1. Các chất kết dính ở màng hồng cầu: trên màng hồng cầu nhiễm P.fal xuất hiện các gai, các gai lớn dần thành nụ lồi (Knobs) nhìn thấy dưới kính hiển vi điện tử (Hommel M.Semoffs, 1988). Lúc đầu chỉ thấy hồng cầu nhiễm kí sinh trùng có nụ lồi có khả năng kết dính với nội mạc huyết quản và với các hồng cầu khác không nhiễm kí sinh trùng. Sau này, thấy những hồng cầu nhiễm kí sinh trùng không có nụ lồi cũng có khả năng dính kết tế bào (Udomsangpech và cộng sự, 1989; Biggs và cộng sự, 1989). Nụ lồi chứa đựng những protein giầu histidin được kí sinh trùng phóng thải ra về phía màng hồng cầu: PF HRP1, PF HRP2, PF EMP-1, PF EMP-2 (Howard R.J.et al, 1987).

Bằng kĩ thuật hoá miễn dịch tế bào, Igarashi và cộng sự đã phát hiện thấy có protein giầu histidin trong tổ chức não bệnh nhân chết do sốt rét ác tính, trong khi não những bệnh nhân chết vì bệnh khác hoàn toàn không thấy các protein này (Igarashi I et al, 1987). Chất 2 fluoro - L - histidin là yếu tố ức chế sự hình thành nụ lồi (Howard R.J, 1987).

3.2. Các thụ cảm thể ở tế bào nội mô: bằng các dòng tế bào đích (tế bào nội mô tĩnh mạch rốn HUVEC, tế bào mono, đại thực

bào, dòng tế bào melanoma C_{32}, tế bào nội mô phổi HLEC ...) đã tìm thấy có ít nhất 5 thụ cảm thể khác nhau: CD_{36}, Thrombospondin, ICAM - 1, VCAM - 1, E - Selectin (Udeinya 1981; Muanza K 1996)

CD_{36}(CD = cluster - of differentiation): là một glucoprotein tiểu cầu IV, phân bố rộng rãi ở nội mô mao mạch, đại thực bào, một số tế bào đơn nhân, đã được phát hiện ở nội mô mao mạch não ở bệnh nhân sốt rét ác tính thể não và người bình thường (Barnwell và cộng sự, 1989); CD_{36} là phân tử đích, là nơi những hồng cầu nhiễm kí sinh trùng dính kết vào nội mô mao mạch. Vai trò của CD_{36} trong quá trình dính kết hồng cầu vào nội mô mạch máu não đã được nhiều công trình xác nhận (Panton, 1987; Barnwell, 1989; Muanza K, 1996...); Muanza K... phong bế phân tử CD_{36} bằng kháng thể anti CD_{36} (OKM-15), và thấy tỉ lệ dính kết giảm 75% (Muanza K, 1996).

Thrombospondin là một protein nhiều chức năng, được tổng hợp từ nhiều tế bào kết dính, trong đó có tế bào nội mô được giải phóng khi hoạt hoá tiểu cầu (Lawler, 1986). Vai trò thrombospondin trong quá trình dính kết tương tác giữa tế bào nội mô với hồng cầu nhiễm kí sinh trùng cũng đựơc nghiên cứu. Rock và cộng sự (1988) đã chứng minh vai trò của thụ thể này trong sự dính kết hồng cầu nhiễm P.fal với vi huyết quản của mạc treo manh tràng chuột (Rock và cộng sự, 1988). Nhưng một số tác giả khác không ức chế được quá trình dính kết này bằng kháng thể kháng thrombospondin (Sherwood và cộng sự, 1989; Oquendo và cộng sự, 1989).

ICAM -1 (intercellular adhesion molecule -1) là thụ thể thứ ba được tổng hợp bởi một số tế bào, chủ yếu là tế bào nội mô, có vai trò quan trọng trong sự dính kết giữa hồng cầu nhiễm P.fal với tế

bào nội mô mạch máu não (Berendt và cộng sự, 1989). Dùng kháng thể đơn dòng kháng ICAM -1 có thể giảm sự kết dính khoảng 25-30% (Turner và cộng sự, 1994; Muanza K. và cộng sự, 1996). Gần đây, còn tìm thấy 2 phân tử nữa cũng tham gia vào quá trình dính kết tế bào giữa hồng cầu nhiễm kí sinh trùng và nội mô mạch máu: đó là VCAM - 1 (Vascular cell adhesion molecule - 1) và E.Selectin (Muanza K. 1996).

Tuy nhiên vai trò những thụ cảm thể kể trên trong quá trình dính kết tế bào cũng khác nhau: bằng các kháng thể đơn dòng kháng lại từng thụ cảm thể, người ta đã chứng minh anti - CD_{36} giảm khả năng dính kết của CD_{36} được khoảng 75%, các anti VCAM - 1, anti ICAM - 1, anti selectin giảm khả năng dính kết của thụ cảm thể tương ứng là 25 - 30%, 15 - 20% và 10%. Riêng anti thrombospondin không làm giảm được khả năng dính kết của TSP; nếu đồng thời xử lí bằng cả anti VCAM - 1 và anti selectin thì khả năng dính kết giảm 90% (Muanza K. 1996). Cũng có ý kiến còn cho rằng ICAM - 1 là chất nối kết chủ yếu trong não và CD_{36} là chất nối kết chủ yếu ở các phủ tạng khác.

3.3. Hiện tượng dính kết giữa hồng cầu nhiễm kí sinh trùng và hồng cầu không nhiễm kí sinh trùng: các hồng cầu nhiễm kí sinh trùng còn có khả năng dính kết với hồng cầu không nhiễm kí sinh trùng (tạo hoa hồng) (David và cộng sự, 1989). Hiện tượng này cũng gây tắc nghẽn mạch trong sốt rét ác tính. Wahlgen M. (1992) đã tìm ra hai cấu tử tham gia tạo hoa hồng (rosettine) trên mặt các hồng cầu nhiễm có trong lượng phân tử là 22 và 28KD. Bệnh nhân sốt rét ác tính không có kháng thể kháng tạo hoa hồng như ở bệnh nhân sốt rét nhẹ. Các kháng thể của bệnh nhân đã mắc sốt rét nhiều lần cũng ức chế quá trình tạo hoa hồng(Carlson J. 1993). Ringwald và cộng sự, (1993) khẳng

định vai trò tạo hoa hồng trong cơ chế bệnh sinh của sốt rét ác tính: tỉ lệ tạo hoa hồng tăng theo với mức độ nặng của bệnh nhân, 5% ở bệnh nhân sốt rét nhẹ, 19,5% ở bệnh nhân sốt rét nặng và 30,5% ở bệnh nhân sốt rét ác tính (với $P < 0,02$). Khả năng tạo hoa hồng có liên quan đến động lực của kí sinh trùng và khả năng miễn dịch của cơ thể (Ringwald và cộng sự, 1993; Carlson J. 1993 - 1994). Khả năng tạo hoa hồng giảm đi khi xử lí bằng kháng thể đa dòng kháng rosettin (Helmby H, 1993).

Những công trình trên cho thấy hiện tượng dính kết tế bào (dính kết hồng cầu nhiễm kí sinh trùng với hồng cầu không nhiễm) đóng vai trò quan trọng dẫn đến tắc nghẽn mạch trong sốt rét ác tính, giảm huyết động và thiếu O_2 trong não. Trong hôn mê, lactat được tăng sản xuất trong não, nồng độ lactat trong động mạch, trong DNT thường cao, và đặc biệt rất cao ở trường hợp tử vong (White và cộng sự, 1985 - 1987; Taylor và cộng sự, 1988). Nguyên nhân có lẽ cũng do ở sốt rét ác tính thể não tình trạng thiếu O_2 trong não đã dẫn đến chu trình chuyển hoá đường yếm khí.

Giả thuyết dính kết tế bào tới nay vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu, không phải đã được chấp nhận đầy đủ. Có thể có sự điều hoà bởi lách, vì ở khỉ Saimiri nhiễm P.fal bị cắt lách và ở những bệnh nhân cắt lách bị sốt rét do P.fal sự kết dính tế bào không xảy ra (trích dẫn Trần Quang Bích, 1997). Những chất dính kết trên màng hồng cầu cũng chưa được nắm đầy đủ, một số protein khác trên bề mặt hồng cầu cũng được xem như một vai trò kết dính (như Sequestrin, protein MESA, protein vận chuyển anion dải 3). Đáng lưu ý là 2% kí sinh trùng chuyển đổi kháng nguyên phenotyp sau mỗi chu kì phát triển vô tính .

4. Giải thuyết miễn dịch

Nhiều hiện tượng gần như quy luật đã được quan sát trên lâm sàng và dịch tễ bởi Bùi Đại, Phạm Xuân Ngọc, Lý Bá Lộc (1995): sốt rét ác tính hay xảy ra ở những người mới vào vùng sốt rét, cơ thể chưa có miễn dịch. Tại vùng lưu hành sốt rét tỉ lệ chuyển đổi sốt rét ác tính/sốt rét giảm ngược với lứa tuổi, thấp nhất trong quần thể sinh đẻ và trưởng thành ở vùng sốt rét từ bé (như dân tộc ít người đã có miễn dịch một phần). Trong một tập thể quân nhân hoặc dân di cư từ vùng lành vào hoạt động lâu dài ở vùng sốt rét, tỉ lệ mắc sốt rét ác tính giảm dần theo với thời gian sống tại vùng sốt rét. Sốt rét ác tính hay phát sinh ở những bệnh nhân sốt rét sơ nhiễm, những bệnh nhân mắc sốt rét trong điều kiện lao động cường độ cao (làm rẫy, phá rừng, xây dựng, làm đường, cầu cống, hành quân dã ngoại, di chuyển...), những phụ nữ mang thai mắc sốt rét... Như vậy sốt rét ác tính có xu hướng phát sinh ở cá thể và quần thể chưa có miễn dịch hoặc suy giảm miễn dịch với kí sinh trùng sốt rét. Tuy nhiên cơ chế của hiện tượng trên chưa được sáng tỏ.

- Theo Michael F.Good (1974), lymphocyt T có vai trò quyết định trong đáp ứng miễn dịch với sốt rét. Ở loài chuột không có tuyến ức sẽ không tạo được miễn dịch, nhưng ở chim đã cắt túi Bursa fabricius vẫn tạo được miễn dịch với các thoa trùng của sốt rét chiếu xạ (Chen và cộng sự, 1989). Grau G.E và cộng sự, (1986) gây nhiễm sốt rét cho chuột bị chiếu xạ, cắt tuyến ức, hoặc xử lí với anti CD_4, đều không tạo được bệnh cảnh sốt rét thực nghiệm. Theo ông, lympho T, đặc biệt là TCD_4 có vai trò quan trọng trong việc hình thành sốt rét ác tính, chúng thường tăng ở sốt rét ác tính; ở các dòng chuột "Nude mice" không có tuyến ức, không tạo ra sốt rét ác tính. Grau G.E (1986) đã dùng CSA (Cyclosporin A) một chất ức chế miễn dịch mạnh có tác

dụng chọn lọc chủ yếu trên lympho T: các chuột gây nhiễm kí sinh trùng có dùng CSA không phát triển thành sốt rét ác tính, trong khi lô chuột không dùng CSA hầu hết chuyển thành sốt rét ác tính.

Tế bào lympho T có hai loại: TCR_1 có γ và δ chiếm 5%; TCR_2 có α và β chiếm 95% (Ivan Roit, 1991). Lympho Tγδ cảm ứng mạnh với kí sinh trùng sốt rét, được hoạt hoá nhanh, rộng, có thể dẫn tới các biểu hiện bệnh lí giống sốt rét ác tính. Nhưng lympho Tαβ lại cảm ứng mạnh với các tác nhân khác như PHA, PPD, tetanus toxoid, độc tố tụ cầu nhóm B... (Jean Langhorne, 1992). Trên tiêu bản tử thiết từ lách bệnh nhân chết vì sốt rét ác tính, Nakazawa 1994 nhuộm hoá miễn dịch tổ chức (immunocyto - chemistry) đã phát hiện thấy lympho Tγδ tăng lên về số lượng và phân bố ở lách khỉ gây nhiễm P.coatneyi và lách chuột gây nhiễm P.chabaudi adami. Merle Elloso (1994) dùng kĩ thuật đo tế bào dòng chảy (Flow Cytometry) đã chứng minh tế bào Tγδ có tác dụng ức chế P.fal ở giai đoạn merozoite. Khi nuôi kí sinh trùng cùng với Tγδ, hoặc cùng với Tαβ hoặc hoàn toàn không có lympho T, tỉ lệ hồng cầu nhiễm kí sinh trùng lần lượt là 12,6%, 19,2% và 21,6% (Merle Elloso, 1994).

Tóm lại: lympho T, nhất là TCD_4 và Tγδ có vai trò liên quan đến bệnh sinh của sốt rét ác tính.

- Một số tác giả cho rằng: trong sốt rét ác tính có thể có yếu tố quá mẫn kiểu quá mẫn muộn (typ IV theo phân loại Gell - Coombs). Wyler (1974) nuôi cấy chuyển dạng lympho của người có tiền sử nhiễm P.fal - với kháng nguyên thô của P.fal - tác giả nhận thấy tỉ lệ chuyển dạng lympho cao hơn so với nhóm không có tiền sử sốt rét. Toro và Roman (1978) thấy trong não chuột thực nghiệm có các phức hợp miễn dịch lắng đọng, sản phẩm của

IgM - IgG với kháng nguyên sốt rét. Các tác giả cho rằng trong sốt rét ác tính có hoạt hoá đáp ứng miễn dịch tế bào và dịch thể bằng chứng là bổ thể giảm trong sốt rét ác tính, các dấu hiệu thần kinh trong sốt rét ác tính theo Toro và Roman có thể do đáp ứng miễn dịch quá mức (hyperergic). Cơ chế có lẽ do một viêm mạch máu bởi phức hợp miễn dịch, ví dụ như trong sốt rét P.fal đã có mô tả viêm cầu thận tăng sinh - một dấu ấn kinh điển của miễn dịch bệnh lí (Harten Blower, 1972); dùng CSA giảm được tử vong ở chuột gây nhiễm sốt rét cũng gợi ý cơ chế đáp ứng miễn dịch bệnh lí. Bùi Đại và cộng sự (1974) nhận thấy chỉ có 12% bệnh nhân chuyển vào sốt rét ác tính trong lần sốt rét sơ nhiễm, ngược lại đa số bệnh nhân (60%) chuyển vào sốt rét ác tính từ lần sốt rét thứ 2e đến lần thứ 6e, nhận xét này cũng gợi ý cơ chế đáp ứng miễn dịch quá mẫn trong sốt rét ác tính.

Ngược lại có không ít hiện tượng không phù hợp với trạng thái quá mẫn: ở những ca chết không thấy có viêm huyết quản; viêm cầu thận hiếm gặp trong lâm sàng, tổn thương phổ biến lại là hoại tử ống thận cấp (Stone và cộng sự, 1972). Dùng CSA không giảm được tử vong ở bệnh nhân sốt rét ác tính (Trịnh Kim Ảnh và cộng sự, 1984). Thuốc Corticoid không giúp cải thiện lâm sàng của bệnh nhân sốt rét ác tính (Warrell và cộng sự, 1982). Vì vậy, vai trò đáp ứng miễn dịch tế bào trong cơ chế sinh bệnh của sốt rét ác tính chưa thật rõ ràng.

5. Vai trò của cytokin

5.1. Định nghĩa: trong các nhiễm khuẩn cấp (vi khuẩn, virus, kí sinh trùng. ..) tác nhân gây bệnh kích thích các bạch cầu và nhiều tế bào khác sản xuất nhiều polypeptid gọi là cytokin. Đó là những chất trung gian hoà tan có hoạt tính sinh học mạnh trong các phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch. Chúng có chức năng

trao đổi thông tin giữa các tế bào. Tác dụng quan trọng của cytokin là điều hoà miễn dịch, hình thành các vùng khuyếch đại đáp ứng miễn dịch có sự tương tác hai chiều. Cytokin không có tính đặc hiệu, là các chất đa hướng tính, có thể tác động lên nhiều loại tế bào khác nhau, được sản xuất tại chỗ và phân huỷ nhanh chóng, có thời gian bán rã ngắn. Tóm lại nói đến vai trò cytokin cũng là nói đến vai trò đáp ứng miễn dịch tế bào. Hiện nay đã biết hơn 90 cytokin khác nhau chia ra 6 nhóm hoạt tính sinh học: kích thích miễn dịch không đặc hiệu: IL-1, IL-6, IL-8, IFN_γ; kích thích MD đặc hiệu: IL-2, IL-4 (TCD4), IL-5 (đại thực bào), IL-12 (lympho T, B, đại thực bào), IFN_γ; hạn chế tăng sinh tế bào: IFN_α, IFN_β, IFN_γ, TNF. Ngày nay nhiều bệnh nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm kí sinh trùng, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn, kể cả ung thư có sự tham gia của cytokin trong quá trình phát sinh phát triển của bệnh. Vai trò của cytokin trong sốt rét ác tính cũng đang được nghiên cứu.

5.2. Vai trò các cytokin trong sốt rét ác tính: nhiều cytokin khác nhau được nghiên cứu trong quá trình phát sinh phát triển sốt rét ác tính, đứng đầu là TNF, tiếp đến neopterin NPT, IL-6, IFN_γ, IL-10.

Vai trò TNF: TNF có hai loại là TNF_α và TNF_β;

- TNF_α do đại thực bào tiết ra, còn gọi là cachectin;

- TNF_β do lympho T tiết ra, còn gọi là lymphotoxin (LT).

TNF tác dụng hai mặt:

- Tác dụng tại chỗ như chống nhiễm khuẩn, virus, kí sinh trùng, tế bào ung thư, thường có lợi.

- Tác dụng toàn thân có khi có hại như phá huỷ tổ chức, gây sốc....

Gần đây người ta đặc biệt quan tâm nghiên cứu về vai trò TNF_α trong cơ chế sinh bệnh sốt rét ác tính, và có những nhận xét như sau: nồng độ TNF_α trong huyết thanh tăng cao trong những cơn sốt rét cấp tính và những bệnh nhiễm kí sinh trùng khác (Scuderi và cộng sự, 1986). Bạch cầu đơn nhân của bệnh nhân sốt rét cấp ở Gambia tiếp xúc với nội độc tố invitro tiết nhiều TNF_α hơn những bệnh nhân đã bình phục hoặc người khoẻ mạnh (Kwiatkowski và cộng sự, 1989), những bệnh nhi sốt rét do P.fal ở Malawi, Grau và cộng sự (1989) thấy nồng độ TNF_α tăng theo với độ nặng của bệnh và tăng khi tử vong. Thực nghiệm ở chuột nhiễm P.berghei cho thấy những trường hợp tử vong thường kèm theo nồng độ cao của TNF_α và dùng kháng thể kháng TNF_α từ thỏ có thể ngăn ngừa tử vong (Grau và cộng sự, 1987).

Một số hoạt tính của TNF_α đã được chứng minh và gợi ý TNF_α có thể gây ra một số biến chứng của cơn sốt rét do P.fal. Cụ thể tiêm TNF_α cho bệnh nhân ung thư với mục đích thu nhỏ khối u thì bao giờ cũng gây sốt kèm theo rét run, nhức đầu (Blick và cộng sự, 1987; Warrell và cộng sự, 1987). TNF_α có thể gây tăng đường huyết kèm theo hạ đường huyết (Tracey và cộng sự, 1986; Kettelhut và cộng sự, 1987). Tác dụng ức chế tân tạo glycogen ở gan của TNF_α cũng đã được chứng minh (Mathison và cộng sự, 1988); trong những trường hợp sốt rét biến chứng hạ đường huyết, thường có giảm tân tạo glycogen trong gan (White và cộng sự, 1987; Taylor và cộng sự, 1988); đặc biệt gặp những bệnh nhi sốt rét ở Malawi, TNF_α thường tăng cao khi có hạ đường huyết (Grau và cộng sự, 1989). Tracey và cộng sự (1986) truyền tĩnh mạch TNF_α cho chuột với liều lượng TNF_α tương đương với lượng TNF lưu hành ở chuột khi bị sốc nội độc tố, đã tạo ra được hạ huyết áp, toan chuyển hoá và cô máu. Từ đó tác

giả cho rằng TNF_α có lẽ là yếu tố trung gian dẫn tới biến chứng sốc đôi khi gặp ở sốt rét P.fal. Phillips R.E (1988) tiêm TNF tái tổ hợp cho chuột mắc sốt rét có thể gây ra sốc giống bệnh cảnh lâm sàng của sốt rét ác tính (Phillips R.E và cộng sự, 1988). Ngoài ra, dùng TNF của người tái tổ hợp tiêm cho chuột đã gây ra rối loạn sản xuất hồng cầu và thực bào hồng cầu trong tuỷ xương (Clarke và Chauori, 1988). TNF_α còn làm tăng cường sự dính kết của tế bào nội mô và bạch cầu (Grau và cộng sự, 1989), có thể TNF_α tham gia điều hoà hoặc kích hoạt sự dính kết những hồng cầu nhiễm kí sinh trùng với nội mô tĩnh mạch nhỏ ở não. Những năm gần đây, các công trình của Wenisch C 1995, Monso - Hinard C 1997, Jenning VM 1997, Lucas R 1997, Rudin W 1997, Perlmann P 1997, cũng chứng minh vai trò TNF trong sốt rét ác tính. Jean Langhorne đã dùng anti TNF_α và TNF_α tiêm cho bệnh nhân sốt rét và không thấy bệnh nhân nào chuyển thành sốt rét ác tính (Jean Langhorne và cộng sự, 1992). Di perri D và cộng sự (1995) đã dùng Pentoxifyllin - một chất ức chế TNF để tiêm cho bệnh nhân sốt rét ác tính, kết quả tỉ lệ tử vong ở nhóm tiêm pentoxifyllin giảm rõ rệt so với nhóm chứng (Di Perri D và cộng sự, 1995).

Các công trình nghiên cứu đã cho thấy trên bệnh nhân cũng như động vật gây sốt rét, TNF đều tăng trong sốt rét ác tính, mức tăng liên quan đến diễn biến của bệnh. Người ta đã chứng minh TNF có thể gây ra một số biến chứng trong sốt rét ác tính như hạ đường huyết, sốc, tăng cường dính kết tế bào. Những chất kháng TNF (anti TNF) hoặc ức chế TNF (pentoxyphylline) đã ngăn ngừa bệnh nhân chuyển thành sốt rét ác tính hoặc hạn chế tử vong vì sốt rét ác tính. Có công trình đã thấy TNF_α cùng với IFN_γ và IL-1 đã thúc sự giải phóng men tổng hợp nitrit ôxit (NO_S) từ các tế bào đơn nhân, trên cơ sở đó giải thích cơ chế của sốc.

Tuy nhiên vai trò của TNF trong cơ chế sinh bệnh sốt rét ác tính vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ: nhiều bệnh nhân sốt rét thông thường cũng có nồng độ TNF cao và ngược lại (Kwiatkowski và cộng sự, 1989; Grau và cộng sự, 1989). Liền sau khi bắt đầu điều trị sốt rét ác tính, nồng độ TNF tụt xuống nhanh, trước khi lâm sàng được cải thiện, bệnh nhân hết sốt và hết kí sinh trùng sốt rét trong máu (Warrell D.A, Molyneux M.E... 1990).

5.3. Các cytokin khác (Neopterin - NPT, IL-6, IFN$_\gamma$, IL-10...)

- Neopterin do đại thực bào tiết ra là chỉ tiêu đáng tin cậy để đánh giá sự hoạt hoá đại thực bào. Brown A.E, (1990) và Weiss G, (1997) nhận thấy NPT tăng cao ở bệnh nhân sốt rét ác tính và trở về bình thường khi bệnh nhân thuyên giảm.

- IL-6 có vai trò tập hợp các bạch cầu đã được hoạt hoá, mặt khác nó kích thích các lympho B tăng tiết kháng thể. Trong sốt rét ác tính IL-6 tăng lên cùng với các cytokin khác như TNF, IFN, IL-1, IL-2 tạo thành phức bộ có tác dụng hiệp đồng (Peyron F và cộng sự, 1994); Thuma P.E và cộng sự (1996) còn chứng minh IL-6 tăng song song với mật độ kí sinh trùng và diễn biến của bệnh.

- Interferon$_\gamma$ (IFN$_\gamma$) do chủ yếu lympho T sản xuất, có tác dụng điều hoà miễn dịch mạnh...; IFN$_\gamma$ tăng ở bệnh nhân sốt rét ác tính (Wenisch C, 1995), tỉ lệ thuận với TNF$_\alpha$ và NPT (Grau G.E và cộng sự, 1990), trở về bình thường khi khỏi bệnh. Monso-Hinard C (1997) dùng IFN$_\gamma$ tiêm cho chuột không nhạy cảm với sốt rét ác tính đã tạo được trạng thái nhạy cảm với sốt rét ác tính thông qua sự thay đổi MHC lớp I.Jenngings VM (1997), Rudin W (1997) chứng minh IFN$_\gamma$ tăng song song với TNF$_\alpha$ là yếu tố cơ bản để hình thành sốt rét ác tính.

- IL-10 là cytokin có tác dụng chính là ức chế miễn dịch nhất là miễn dịch tế bào (Pretolani M và cộng sự, 1997), ức chế tổng hợp một số cytokin. Peyron F, (1994), Wenisch C, (1995) đều chứng minh IL-10 tăng cao trong sốt rét ác tính và có tác dụng hiệp đồng với IL-4. Như vậy trong sốt rét ác tính, một số cytokin hoạt hoá miễn dịch như TNF, IFN, NPT, IL-6 đều tăng lên. Ngoài ra một số cytokin khác ức chế miễn dịch như IL-10 cũng tăng lên. Ức chế các cytokin gây hoạt hoá miễn dịch sẽ giảm tỉ lệ bị sốt rét ác tính, nhưng ức chế các cytokin ức chế miễn dịch thì sẽ không làm giảm được tỉ lệ sốt rét chuyển thành sốt rét ác tính. Kossodo.S đã gây sốt rét thực nghiệm cho chuột và trung hoà IL-10 bằng kháng thể anti IL-10 thấy 35,7% số bệnh nhân sốt rét chuyển thành sốt rét ác tính; trong khi đó ở nhóm chứng chỉ có 7,7% chuyển thành sốt rét ác tính (Kossodo.S, 1997). Tác giả cho rằng IL-10 có tác dụng đối kháng với TNF và IFN, có thể là cơ chế bảo vệ của cơ thể (Kossodo.S, 1997).

Tóm lại: để giải thích lí do rối loạn huyết động, tắc nghẽn trong vi tuần hoàn, mọi giả thuyết nêu trên đều không đủ làm sáng tỏ cơ chế chuyển thành sốt rét ác tính. Giả thuyết bệnh lí hồng cầu, màng hồng cầu giảm khả năng biến dạng do dày cứng, sau này được xác minh bằng những nụ lồi trên màng hồng cầu được tạo nên bởi những protein giàu histidin là một chất kết dính. Quá trình tắc nghẽn cơ học đã được bổ sung bằng quá trình tắc nghẽn vừa cơ học vừa miễn dịch của giả thuyết kết dính tế bào (hồng cầu nhiễm kí sinh trùng kết dính vào những thụ cảm thể CD_{36}... ở nội mạc mao mạch). Giả thuyết bệnh lí thành mạch - thành mạch tăng tính thấm, do bị viêm không đặc hiệu, do các chất trung gian hoá học (kinin, bradykinin...) sau này có thể lí giải bằng tình trạng viêm do các cytokin như TNF, IFN... (giả thuyết về vai trò cytokin) là những chất đa peptid giải phóng ra

từ những tế bào miễn dịch. Một số cytokin như TNF_{α}, IFN_{γ}, IL-1... đã làm tăng sản xuất nitrit ôxit từ các tế bào đơn nhân, từ đó dẫn đến sốt rét ác tính với biểu hiện sốc...

CHƯƠNG X

ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT ÁC TÍNH

1. Nguyên tắc chung cấp cứu điều trị sốt rét ác tính

1.1. Sốt rét ác tính cần được phát hiện sớm và cấp cứu khẩn trương: ngay tại tuyến cơ sở càng sớm càng tốt. Sốt rét ác tính phải được điều trị ngay sau khi có chẩn đoán lâm sàng dù là nghi ngờ, nhưng trước đó phải lấy lam máu tìm kí sinh trùng. Nếu mới có những triệu trứng dự báo sốt rét ác tính cũng phải điều trị coi như một trường hợp sốt rét ác tính (tuy không thống kê là sốt rét ác tính).

1.2. Điều trị đặc hiệu: theo đúng phác đồ, vận dụng vào lứa tuổi trọng lượng thể trạng, đặc biệt chú ý khoảng cách giữa hai lần cho thuốc để duy trì nồng độ thuốc đủ hiệu lực trong máu.

Thuốc sốt rét chọn lọc là: artesunat ống tiêm tĩnh mạch, quinin dichlorhydrat ống truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Tiếp đến artemether ống tiêm bắp thịt, quinin dichlorhydrat ống tiêm bắp. Điều trị sốt rét ác tính cần dùng đường tiêm truyền tĩnh mạch hoặc có thể sơ bộ tiêm bắp. Khi không có điều kiện tiêm truyền (trong khi chờ tạo thuốc và phương tiện tiêm truyền, ở tuyến cơ sở không có điều kiện tiêm/truyền) có thể dùng ngay tại cơ sở thuốc viên hoà tan cho uống (nếu còn phản xạ nuốt) hoặc cho qua ống thông mũi - dạ dày (viên artesunat, viên artemisinin, viên quinin) (Công trình KY 01-02, 1995). Với bệnh nhi nôn nhiều thì có thể dùng viên đạn artemisinin đặt hậu môn. Nhớ kiểm tra chất lượng thuốc trước khi dùng.

Liều lượng cần tính theo mg/kg cân nặng, đặc biệt cần với bệnh nhi. Chú ý không lẫn lộn giữa lượng của base với lượng của muối, thí dụ: quinin thường được kê theo liều lượng của muối (10mg muối quinin bằng 8,3mg base). Chọn thuốc và liều lượng cần căn cứ vào tuổi, trọng lượng cơ thể, thể trạng (gan, thận, tim...) phụ nữ thai nghén, thể trạng miễn dịch của bệnh nhân (sơ nhiễm hay tái phát...) và mức kháng thuốc của kí sinh trùng ở địa phương.

1.3. Cần rất coi trọng biện pháp hồi sức cấp cứu: và chăm sóc, theo dõi bệnh nhân vì bệnh nhân có thể tử vong trong những giờ đầu do co giật, suy hô hấp, hoặc sốc. Bệnh nhân sốt rét ác tính cần đặt ở buồng chăm sóc điều trị tích cực.

1.4. Những nội dung cần được theo dõi: nhiệt độ cách 3 giờ, kí sinh trùng trong máu hàng ngày, lượng nước vào - ra, đặt ống dẫn lưu nước tiểu để đo lượng nước tiểu trong giờ hoặc trong ngày, phát hiện kịp thời thiểu niệu hoặc đái ra huyết cầu tố, theo dõi biến chuyển của hôn mê (đánh giá độ hôn mê hoặc tính điểm theo thang điểm Glasgow, soi đáy mắt, khám thần kinh), theo dõi cơn giật (đếm số cơn, thời gian cơn kéo dài, có đe dọa ngạt cuối cơn), đánh giá suy hô hấp (đếm nhịp thở, phát hiện khò khè ùn tắc), đếm mạch đo huyết áp, phát hiện suy tuần hoàn kịp thời, theo dõi phát hiện sớm triệu chứng bội nhiễm (viêm đường tiết niệu, phế quản phế viêm, viêm loét vùng xương cùng, nhiễm khuẩn huyết gram (-)). Chú ý phát hiện cơn hạ đường huyết có thể xảy ra trong sốt rét ác tính, đo glucose máu, phát hiện sớm phù phổi cấp do truyền dịch quá tải.

1.5. Những nội dung chăm sóc bắt buộc với mọi bệnh nhân sốt rét ác tính:

- Vệ sinh hàng ngày răng miệng, mũi họng.

- Lau hút đờm rãi nếu có.

- Năng thay đổi tư thế.

- Vệ sinh hàng ngày vùng xương cùng, các điểm tì.

- Đặt ống thông đái vô trùng, dẫn lưu nước tiểu vào bình thuỷ tinh có dung dịch sát trùng.

1.6. Cần nuôi dưỡng bệnh nhân ngay từ đầu: cho ăn qua đường miệng (nếu còn phản xạ nuốt) hoặc qua ống thông mũi - dạ dày. Dung dịch nuôi dưỡng cần đủ calo, dễ tiêu hoá.

1.7. Khi nào ngừng thuốc sốt rét: trên nguyên tắc, sau khi bệnh nhân thoát mê, hết sốt và hết kí sinh trùng sốt rét, phải dùng hết đợt thuốc mới ngừng. Thông thường khi dùng artesunat hoặc quinin bệnh nhân tỉnh ra trong vòng 1 - 3 ngày đầu, hết sốt và hết kí sinh trùng trong vòng 30 - 50 giờ, hết sốt có thể sớm hơn hết kí sinh trùng. Trung bình sau khi hết kí sinh trùng khoảng 2 - 3 ngày sẽ ngừng thuốc. Không nên căn cứ chủ yếu vào sốt để điều chỉnh thuốc SR vì sốt còn do nhiều yếu tố như bội nhiễm, cytokin. Trường hợp dùng hết đợt thuốc, tới ngày thứ 7e - 10e bệnh nhân vẫn còn mê, cần xem xét hai khả năng:

- Nếu đã chẩn đoán xác định là sốt rét ác tính với P.fal (+): bệnh nhân đã có biến chứng mất não (do não giảm tưới máu, giảm O_2 nặng, do có nhồi máu hoặc xuất huyết rải rác trong não), hoặc có hội chứng gan não (do có thêm suy gan nặng...).

- Nếu chẩn đoán còn nghi ngờ là sốt rét ác tính với P.fal (-): cần hội chẩn lại để xem xét khả năng hội chứng não cấp do căn nguyên khác và để điều chỉnh phác đồ điều trị.

1.8. Chỉ định điều trị sốt rét ác tính được thực hiện trong 4 tình huống sau đây:

a- Chẩn đoán xác định sốt rét ác tính: kí sinh trùng (+).

b- Chẩn đoán nghi ngờ sốt rét ác tính: kí sinh trùng (-).

c- Chẩn đoán viêm não do virus, hoặc hội chứng não cấp chưa rõ căn nguyên, chưa loại trừ sốt rét ác tính.

d- Chẩn đoán sốt rét nặng, có triệu chứng dự báo sốt rét ác tính.

Trong trường hợp (c), khi chẩn đoán là viêm não do virus nhưng còn chút phân vân chưa loại trừ hoàn toàn sốt rét ác tính, thì hướng xử lí vẫn điều trị thêm theo sốt rét ác tính.

Trong hai trường hợp (c) và (d), mặc dù điều trị theo sốt rét ác tính nhưng không đăng kí thống kê là sốt rét ác tính.

1.9. Trong quá trình điều trị SRAT phải thường xuyên tiên lượng bệnh:

- Triệu chứng tiên lượng nặng:

+ Hôn mê sâu kéo dài, ngày 3e vẫn còn sâu (Glasgow 3 - 5 điểm).

+ Co giật kiểu động kinh xuất hiện muộn từ ngày 3e.

+ Có biến chứng phủ tạng: sốc, phù phổi, suy thận cấp, suy gan cấp, xuất huyết võng mạc.

+ Bạch cầu ngoại vi tăng >12.000/ml, có bội nhiễm đường hô hấp.

- Triệu chứng tiên lượng xấu:

+ Hôn mê quá 6 ngày.

+ Có cơn duỗi cứng mất não, tăng trưng lực cơ.

+ Có thêm triệu chứng thần kinh định khu (liệt 1/2 người, liệt chi babinski dương tính).

+ Creatinin máu >265 μmol/l (>3mg/100ml)

+ Urê máu > 21,4mmol/l (> 60mg/100ml).

+ Men SGOT/SGPT > 3lần

+ Lactat tĩnh mạch, dịch não tuỷ >6mmol/l.

+ Có ĐMRRNM.

2. Điều trị đặc hiệu sốt rét ác tính

Nhắc lại những nguyên tắc chính điều trị SRAT thể não:

- Phát hiện sớm và cấp cứu khẩn trương ngay tại tuyến cơ sở, (y tế xã, quân y C) dù chỉ có thuốc viên, điều trị ngay từ khi đã có chẩn đoán lâm sàng, chú ý lấy máu tìm kí sinh trùng trước khi cho thuốc.

- Điều trị đặc hiệu theo phác đồ, chú ý vận dụng vào lứa tuổi, trọng lượng, thể trạng (tim, thận, gan,... phụ nữ thai nghén...) khả năng miễn dịch có sẵn với sốt rét (đồng bào vùng sốt rét thường có một phần MD). Sử dụng thuốc diệt kí sinh trùng theo thứ tự ưu tiên artesunat, quinin dichlorhydrat, viên đạn artemisinin v.v. Lưu ý những thuốc sốt rét bệnh nhân đã dùng 1- 2 ngày trước. Kiểm tra chất lượng thuốc, hạn dùng thuốc. Ghi liều chú ý phân biệt base và muối; với chloroquin, mefloquin, primaquin nên ghi liều base; với quinin, quinidin... có thể ghi liều muối.

- Nếu gần trước đó bệnh nhân đã dùng một loại thuốc sốt rét mà vẫn tái phát, hoặc trước đó 1 - 2 ngày bệnh nhân đã dùng một loại thuốc mà bệnh vẫn chuyển thành ác tính thì nên coi thuốc đã kém hiệu lực và nên thay thuốc khác.

- Ở vùng sốt rét lưu hành, với sốt rét thể thông thường ở bệnh nhân là đồng bào thiểu số, có khi chỉ cần một liều thuốc vừa phải cũng đủ cải thiện diễn biến lâm sàng; nhưng với sốt rét ác tính có thể gây tử vong 1-3 ngày, rất cần đưa một nồng độ thuốc đủ diệt kí sinh trùng vào máu sớm, nhanh nhưng an toàn và duy trì đủ thời gian để loại trừ nhanh kí sinh trùng.

2.1. Artesunat: tiêm bắp hoặc tĩnh mạch

Lọ dạng bột 60mg.

- Tiêm bắp: hoà tan artesunat bột + 0,6ml natricarbonat 5%.

- Nếu tiêm tĩnh mạch: hoà thêm 5,4ml natriclorua đẳng trương 9‰ hoặc glucose đẳng trương cho đủ 6ml, tiêm tĩnh mạch chậm 2-3 phút; liều trung bình một lần 1-2mg/kg, liều đầu có thể tấn công: 2 - 4mg/kg.

Phác đồ: ngày thứ nhất: giờ đầu 2 lọ, 8 giờ sau 1 lọ.

Những ngày sau: mỗi ngày 2 lọ (nếu còn hôn mê) hoặc mỗi ngày 1 lọ (từ khi tỉnh).

Cả đợt: 5-7 ngày tuỳ theo thời gian tỉnh, thời gian hết sốt và hết kí sinh trùng nhanh hay chậm.

Tổng liều: 640 - 660mg

Chú ý: khi pha thuốc phải lắc kĩ cho tan hoàn toàn, khi dung dịch trong suốt mới được tiêm, nếu vẩn đục hoặc màu vàng thì bỏ, không được dùng thuốc đã pha để cũ. Dùng đợt 7 ngày cho những trường hợp sau: sốt rét ác tính trong hoặc sau cơn sốt rét sơ nhiễm, mật độ kí sinh trùng bốn cộng (++++), kí sinh trùng chậm hết (sau ngày thứ 3-5), hôn mê kéo dài (Lớn hơn hoặc bằng3-6 ngày).

2.2. Artemether: tiêm bắp, ống 100mg.

Phác đồ: ngày thứ nhất: 300mg, chia 3 lần, cách 8 giờ.

Những ngày sau: mỗi ngày 100mg.

Cả đợt: 5 ngày và 700mg

Chú ý: theo dõi điện tim để phát hiện loạn nhịp.

Cho tới nay cũng đã có một số công trình điều trị SRAT so sánh artesunat, artemether với quinin nhưng sự khác biệt chưa khẳng định được.

Artesunat và artemether có thể diệt kí sinh trùng nhanh hơn quinin, nhưng tương đương nhau về thời gian cắt sốt.

Hai công trình nghiên cứu trên một số lớn bệnh nhân so sánh quinin truyền tĩnh mạch và artemether tiêm bắp theo phương pháp mù đôi trên bệnh nhân lớn tuổi Việt Nam (Trần và cộng sự, 1996), và theo phương pháp ngẫu nhiên mổ trên bệnh nhi ở Gambia (Boele Van Hensbrock và cộng sự, 1996) cho thấy với artemether thời gian thoát khỏi hôn mê dài hơn.

Nói chung, artesunat tĩnh mạch vẫn được dùng phổ biến hơn artemether, có thể vì artemether là thuốc tan trong dầu, hấp thu không đầy đủ ở bệnh nhân nặng (Murphy và cộng sự, 1997).

2.3. Quinin dichlorhydrat: ống 0,5g pha với 250ml dịch natriclorua 9‰ hoặc glucose 5% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Liều lượng 24 giờ: trung bình 30mg/kg, tối đa 40mg/kg. Liều 1 lần: 10mg/kg, cách 6-8 giờ dùng 1lần. Liều cả ngày cho người 50kg: 1,5-2g (3-4 ống).

Phác đồ: ngày thứ nhất: 0,5g + 250ml natriclorua 9‰ (hoặc glucose 5% khi không có sẵn NaCl 9‰ hoặc dự phòng hạ đường huyết), sau đó cách 6-8giờ 1 ống 0,5g, 1 ngày 3-4 ống, truyền tĩnh mạch xen kẽ tiêm bắp (tuỳ tình hình).

Chú ý: nên dùng 2g/24giờ (4 ống) trong những trường hợp sau: sốt rét sơ nhiễm, kí sinh trùng sốt rét (+++) và (++++), trọng lượng (50kg; tim, gan, thận bình thường; địa bàn P.fal đã nhờn nhẹ với quinin (có R1(+); R2 và R3(-)).

Những ngày sau, nếu còn hôn mê: tiếp tục liều lượng trên cho tới khi tỉnh được 1-2 ngày thì chuyển sang tiêm bắp hoặc uống. Nên chuyển sang thuốc viên sớm khi cho phép. Tuỳ theo thực trạng kháng thuốc ở từng vùng có thể chuyển sang dùng phác đồ chống kháng.

Tổng liều cả đợt với người 50kg: trung bình 10g đến 15g, từ 7-10 ngày.

* Chú thích: ở tuyến cơ sở trong khi chờ chuẩn bị đặt dây truyền dịch, lần đầu có thể tiêm ngay bắp thịt 1 ống quinin 0,50g rồi tiếp theo truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 1 ống quinin 0,50g, biện pháp này cũng có thể coi là một kiểu dùng liều cao lúc đầu. Nên dùng đợt 10 ngày khi kí sinh trùng chậm hết (sau 5-7ngày), hôn mê kéo dài (3-6 ngày), mật độ kí sinh trùng lúc đầu (+++) hoặc (++++), sốt rét sơ nhiễm, P.fal đã kháng nhẹ quinin (R_1(+), nhưng R_2 và R_3(-), trọng lượng ≥ 50^c, gan thận bình thường.

Thuốc quinin ống thoái dáng nhanh khi để ra ánh sáng, cần bảo quản trong ống thuỷ tinh nâu và để trong tối. Thuốc ổn định lâu trong nhiệt độ phòng.

Chú ý: cấm không được tiêm quinin thẳng vào tĩnh mạch, phải truyền nhỏ giọt.

Cũng có đề xuất biện pháp dùng liều tấn công ban đầu (20mg/kg truyền nhỏ giọt trong 4 tiếng) (White và cộng sự, 1983; Pasvol và cộng sự, 1991). Biện pháp này dùng cho trường hợp nặng từ đầu, tim - gan - thận còn tốt, đủ trọng lượng, và chủ yếu ở người lớn. Không dùng liều tấn công với bệnh nhân đã dùng quinin trong 2 ngày trước.

Ở vùng quinin đã ít nhiều bị kháng cần giữ khoảng cách (8 giờ giữa hai liều. Nếu xuất hiện suy thận cấp cần giảm liều quinin xuống 1/3 (liều trung bình từ 10mg/kg 8 tiếng 1 lần sẽ giảm xuống 7mg/kg 8 tiếng một lần). Quinin hay gây hạ đường huyết do tăng insulin trong máu (nhất là ở bệnh nhân nữ mang thai), cần đặc biệt lưu ý biến chứng này sau 48 giờ dùng Quinin (đặc biệt ở bệnh nhân dùng quinin tiêm bắp không có truyền dịch glucose). Có thể dùng quinin tiêm bắp sâu, nhưng phải tiêm vô trùng

tránh gây uốn ván, và chú ý tiêm đúng vị trí không gây tổn thương dây thần kinh hông.

2.4. Quinin chlohydrat: ống 0,5g tiêm bắp thịt.

Chỉ định: khi không có sẵn artesunat tiêm và quinin truyền tĩnh mạch.

Phác đồ: giờ đầu 1 ống

Sau đó: cách 6-8 giờ: 1ống x 3-4ống/ngày.

Cả đợt: 7 -10 ngày.

Liều trung bình 24 giờ: 30-40mg/kg (người lớn trung bình 24 giờ: 1,5-2g), tuỳ thuộc cân nặng, tim, gan, thận, thể bệnh (sốt rét sơ nhiễm hay tái phát) và mức độ P.falciparum ở địa phương còn nhạy cảm với quinin không.

Chú thích: chỉ định 2g/ngày và đợt 10 ngày (khi kí sinh trùng chậm hết sau 5-7 ngày) hôn mê kéo dài (3-6 ngày), mật độ kí sinh trùng lúc đầu (+++) hoặc (++++), bệnh nhân là sốt rét sơ nhiễm, trọng lượng 50kg, gan, thận bình thường, P.fal đã kháng nhẹ R1 với quinin.

Một số tác giả đã thử nghiệm dùng quinidin vào điều trị SRAT (Phillips và cộng sự, 1985; Miller K.D và cộng sự, 1989...). Tuy nhiên việc dùng thuốc này chưa được hoàn toàn nhất trí, nhất là liều lượng (Kain và cộng sự, 1996; White và Warrell, 1996). Tác dụng của quinin và quinidin tương tự nhưng dược động học khác nhau: nồng độ quinidin trong máu thấp hơn quinin 30-50%, quinidin độc hơn. Có 2 liều đã được sử dụng:

- Dùng 15mg base/kg trong 24 giờ đầu, tiếp theo 7,5mg base/kg cách 8 tiếng 1 lần, tới tổng liều 52,5mg/kg trong 48 tiếng rồi chuyển sang uống.

- Hoặc 6,2mg base/kg trong 1-12 giờ đầu tiếp theo 0,75mg base/kg/ mỗi giờ. Khi dùng quinidin phải theo dõi điện tim liên tục để kịp thời phát hiện sóng QRS rộng, QT kéo dài trên 25% thời gian bình thường (>0,60giây) thì ngừng.

2.5. Artesunat: viên 50mg, uống hoặc hoà tan cho qua ống thông dạ dày.

Liều lượng: 2 - 4mg/kg/24giờ.

Chỉ định: khi không sẵn thuốc tiêm và dịch truyền, bệnh nhân đến trong ngày đầu. Nếu bệnh nhân đến muộn hơn và không tìm được thuốc tiêm, *cũng phải dùng ngay* thuốc viên rồi chuyển viện nếu có chỉ định.

Phác đồ: khi hôn mê, cách 6 giờ uống 1 viên (50mg) cho đến khi tỉnh. Từ khi tỉnh: cách 12 giờ uống 1 viên (50mg) tới khi hết sốt và hết kí sinh trùng sốt rét. Từ khi hết kí sinh trùng sốt rét: mỗi ngày uống 1 viên (50mg) cho đủ 5 - 7 ngày. Tổng liều cả đợt: trung bình 650mg - 750mg.

2.6. Artemisinin: viên 0,25g hoà tan cho uống (khi còn phản xạ nuốt), hoặc cho qua ống thông dạ dày (khi bệnh nhân không nuốt được).

Chỉ định: khi không sẵn thuốc tiêm và dịch truyền, bệnh nhân đến sớm 6 - 12giờ đầu, tối đa trong vòng 24 giờ đầu (hôn mê). Trường hợp bệnh nhân đến muộn hơn, nếu không tìm được thuốc tiêm, cũng phải dùng ngay thuốc viên rồi mới chuyển viện nếu có chỉ định.

Phác đồ: giờ đầu: 0,5g (2 viên = 10mg/kg/lần). Tiếp sau, nếu còn hôn mê: cách 6 giờ uống 2 viên tới khi tỉnh. Từ khi tỉnh: cách 6 giờ uống 1 viên (0,25g = 5mg/kg/lần) tới khi cắt sốt và hết kí sinh trùng. Từ khi hết kí sinh trùng: uống 2 viên/ngày chia 2 lần, cách 8 giờ, cho đủ 5 - 7 ngày. Cả đợt: 5 - 7 ngày.

Không phải bệnh nhân SRAT não nào cũng mất phản xạ nuốt. Cho nên, trong điều kiện không sẵn thuốc tiêm và dịch truyền, cần cho bệnh nhân SRAT uống thuốc viên càng sớm càng tốt. Viên artesunat đã được so sánh với quinin tĩnh mạch liều tấn công và thấy artesunat viên có hiệu lực hơn ở biên giới phía Tây Thái Lan (Luxemburger và cộng sự, 1995). Viên artesunat hấp thụ nhanh và đặc hiệu với giai đoạn non của kí sinh trùng hơn quinin. Trừ artemether bắp thịt và viên đạn, viên artemisinin và artesunat hấp thụ tốt, thời gian bán huỷ 1-2 giờ. Artesunat tiêm hấp thu và thải cũng rất nhanh; riêng artemether tiêm bắp hấp thụ thất thường và kém ở những bệnh nhi nhiễm toan. Cả ba loại thuốc artemisinin viên artesunat viên và artemether ống đều chuyển hoá ở gan. Cả ba loại dung nạp tốt, không gây tăng thiếu máu, có trường hợp bị đái ra huyết cầu tố nhưng tần số không cao hơn quinin. Price và cộng sự (1999) không gặp triệu chứng phụ ở hệ thần kinh trên 3.662 bệnh nhân sốt rét thể thông thường. Tuy nhiên vấn đề này vẫn cần được theo dõi. Vì ở súc vật gặm nhấm, chó, khỉ đã thấy artemether bắp thịt và artéether gây tổn thương chọn lọc trên một số nhân dây thần kinh ở thân não, đặc biệt nhân liên quan tới thính giác. Trên bệnh nhân tổn thương này không được chứng minh.

Độc tính của artemisinin và dẫn xuất đối với thai nhi tới nay chưa được thấy (Mc Gready và cộng sự, 1998).

Việc phản chỉ định dùng artemisinin và dẫn xuất cho bệnh nhân nữ mang thai 4 tháng đầu là dựa vào kết quả nghiên cứu trên súc vật thực nghiệm.

2.7. Viên đạn artemisinin: 100mg, 200mg, 300mg.

Chỉ định: nơi không có sẵn thuốc tiêm (artesunat tiêm, quinin tiêm) hoặc bộ dây truyền, bệnh nhi sốt rét ác tính nôn nhiều không uống thuốc được, bệnh nhi sốt rét ác tính không ỉa chảy.

Phác đồ: liều đầu tấn công 40mg/kg, tiếp theo dùng liều 20mg/kg đặt hậu môn vào giờ 4 - 24 - 48 - 72 cho đến khi tỉnh thì chuyển sang thuốc uống cho đủ 7 ngày.

Biện pháp dùng viên đạn artemisinin đã và đang được ứng dụng ở Trung Quốc và Việt Nam. Nhiều công trình thấy đáp ứng kết quả nhanh tương đương như dùng artesunat tĩnh mạch hoặc artemether bắp thịt, và viên đạn dung nạp tốt. Duy có nồng độ thuốc trong huyết tương không ổn định, nhưng hiếm khi thấy hấp thụ không đầy đủ.

Biện pháp điều trị sốt rét và SRAT bằng viên đạn hậu môn thích hợp cho bệnh nhi thường hay nôn và sợ tiêm, đặc biệt dễ thực thi ở những nơi vùng sâu - vùng xa khi thiếu cán bộ y tế chuyên nghiệp không thành thạo tiêm và truyền. Hiện nay một số tác giả đang đánh giá hiệu quả của viên đạn artesunat và viên đạn artemether.

Dùng viên đạn artesunat: mỗi lần đặt 200mg hậu môn vào những giờ 0 - 4 - 8 - 12 - 24 - 36 - 48 và 60 tới khi tỉnh và chuyển sang thể uống.

Lưu ý: những trường hợp SRAT dùng thuốc viên tại cơ sở, theo diễn biến có thể giữ lại bệnh nhân điều trị tiếp tục hoặc chuyển đi.

2.8. Sulfadoxin - pyrimethamin (fansidar) (S+P): trước đây đã được dùng điều trị sốt rét thông thường kháng Chloroquin. Từ khi thuốc fansidar dần dần cũng bị kháng ở nhiều vùng nên việc sử dụng đã thưa đi. Với hi vọng sau một thời gian thoát áp lực thuốc, loại thuốc này lại trở lại có hiệu lực với P.fal, nhất là ở những vùng sâu, vùng xa áp lực thuốc không cao, lưu hành sốt rét nặng, ở đó đồng bào đã có một phần miễn dịch.

Với SRAT khi không có sẵn quinin, artesunat và artemisinin, cũng có thể dùng fansidar loại tiêm bắp để đảm bảo điều trị sớm.

Đặc điểm của S+P là:

- Đặc hiệu hướng vào giai đoạn tư dưỡng già cho nên hiệu quả với SRAT bị giảm sút.

- Thuốc S+P tiêm bắp diệt kí sinh trùng nhanh như quinin và nhanh hơn chloroquin.

- Không độc và có hiệu quả với bệnh nhân nữ mang thai quí 2e và 3e.

Ở Việt Nam pyrimethamin cũng đã bị kháng, cho nên S+P thường được sử dụng hoặc cùng với quinin (QSP) hoặc bổ sung sau đợt quinin để ngăn ngừa sốt rét tái phát. Thuốc S+P không được phối hợp với artemisinin vì tương phản trên SR P. Berghei thực nghiệm; đã có công trình phối hợp artemether với S+P trên bệnh nhân sốt rét thấy hiệu lực kém (Naing và cộng sự, 1988).

Lưu ý: khi dùng thuốc S+P cần chú ý hàm lượng từng thành phần. Viên fansidar có: 500mgS và 25mgP; viên sốt rét II có loại cũ sản xuất ở Trung Quốc 250mgS + 12,5mgP, và loại mới sản xuất ở Việt Nam 500mgS + 25mgP.

2.9. Để hạn chế sốt rét tái phát sau sốt rét ác tính: cùng với các phác đồ trên có thể dùng thêm một trong những cách sau:

Doxycyclin viên 150mg/ ngày (3mg/kg/24 tiếng) trong 5 -7 ngày, uống song song với những thuốc trên.

Hoặc mefloquin viên 250mg: uống liều 15 - 25mg base/kg, uống 1 lần.

Lưu ý: chỉ dùng mefloquin sau khi bệnh nhân đã ra khỏi cơn ác tính, đã tỉnh.

2.10. Phản chỉ định:

- Artemisinin và dẫn xuất (artesunat, artemether...), không dùng cho phụ nữ mang thai 4 tháng đầu.

- Không dùng phối hợp artemisinin hoặc dẫn xuất với sulfadoxin - pyrimethamin.

- Doxycyclin, tetracyclin: không dùng cho trẻ dưới 8 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú, người có suy gan thận.

- Mefloquin: phản chỉ định với người bị dị ứng với mefloquin, vừa dùng mefloquin trước đó 4 tuần trở lại, có bệnh thần kinh hoặc tâm thần trong tiền sử, đang dùng halofantrin.

- Không phối hợp: artemisinin + quinin và artemisinin + fansidar.

3. Điều trị triệu trứng - biến chứng

3.1. Điều chỉnh rối loạn nước điện giải và thăng bằng kiềm toan

Điều chỉnh rối loạn nước điện giải cần rất chính xác. Khoảng 75% bệnh nhân sốt rét ác tính thiếu nước, thiếu Na, giảm thể tích máu lưu hành từ những ngày đầu với các triệu chứng: khát, môi khô, Casper (+), mắt trũng, áp lực nhãn cầu thấp, đái ít với tỉ trọng cao, huyết áp hơi thấp và dễ thay đổi khi chuyển tư thế, áp lực tĩnh mạch cảnh giảm. Nguyên nhân vì sốt cao, vã mồ hôi, nôn mửa, có khi do ỉa chảy. Nên đo áp lực tĩnh mạch trung tâm, thông đái để đo lượng nước tiểu (phút, giờ).

- Nếu thiếu nước, cần bổ sung ngay nước, điện giải bằng truyền dịch đẳng trương (mặn đẳng trương 9‰ và ngọt đẳng trương 5%). Phối hợp thêm với cho uống hoặc đổ qua ống thông dạ dày nước cháo loãng + muối + đường hoặc sữa. Lượng dịch bổ sung tuỳ theo mức độ mất nước, trung bình mỗi ngày có thể

truyền một lượng dịch bằng lượng dịch thải ra trong 24 giờ cộng với từ 10 đến 15ml/kg/24giờ (Warrell, 1987). Kinh nghiệm cho thấy có thể truyền 2-2,5l một ngày.

- Thiếu nước, thiếu điện giải nhiều và kéo dài sẽ gây suy tuần hoàn, tụt huyết áp, ảnh hưởng xấu đến tưới máu não, thận, gan, có thể gây toan lactic; ngược lại truyền quá nhiều dễ gây phù phổi cấp. Trong khi truyền cần theo dõi những dấu hiệu quá tải, đe dọa phù phổi cấp để kịp thời ngừng truyền như: tĩnh mạch cổ nổi, ran ẩm 2 nền phổi, gan to ra... ngừng truyền khi áp lực tĩnh mạch trung tâm đạt ≥ 5CM H_2O.

- Điều chỉnh toan: toan chuyển hoá hay gặp ở SRAT và thường là toan lactic, do hậu quả của giảm thể tích máu, giảm tưới máu mô, giảm sự thanh thải lactic của gan, và do sản xuất lactic bởi kí sinh trùng; nghi ngờ có nhiễm toan lactic khi có lỗ hổng ion: Na^+ - (Cl^- + HCO_3) > 10-12mEq/l. Cần bổ sung thể tích, làm thông hô hấp, tăng nồng độ O_2 trong khí thở vào, dùng dichloroacelat (DCA) để kích thích men pyruvat dehydrogenase; nên điều chỉnh bằng bicarbonat (1,4% - 5% - 7,5%) khi pH máu động mạch tụt xuống < 7,2 sau khi điều chỉnh tình trạng hụt thể tích máu lưu hành và giảm O_2 tổ chức. Có thể điều chỉnh bằng THAM, thuốc này không có sodium. Điều chỉnh pH động mạch cần từ từ trong 1 - 2giờ; nếu điều chỉnh quá nhanh có thể gây loạn nhịp tim và nhiễm toan ở hệ thần kinh trung ương. Nếu nồng độ lactat không giảm thường là tiên lượng xấu.

3.2. Hạ sốt, an thần, chống vật vã, cuồng sảng:

Sốt cao ≥ 41° - $42^{O}C$ có thể gây những tổn thương não nặng, làm hư thai ở phụ nữ có thai, ở bệnh nhi hay kèm theo cuồng sảng, co giật.

Khi sốt ≥ $39^{O}C$: cần hạ nhiệt bằng nới rộng quần áo, mở rộng cửa, chạy quạt cho thông thoáng, chườm khăn nước mát. Chỉ

dùng thuốc hạ nhiệt paracetamol liều 15mg/kg: với bệnh nhi >39°C, người lớn > 40°C, nhất là khi có kèm co giật kiểu động kinh. Paracetamol hoà trong nước và cho qua ống thông dạ dày hoặc dùng dưới dạng viên đạn hậu môn. Tránh dùng aspirin và thuốc chống viêm không steroid có thể gây xuất huyết tiêu hoá.

Khi vật vã, cuồng sảng: dùng diazepam (seduxen, valium).

Chú ý: khi hôn mê đã sâu (Glasgow 3-6 điểm) nên hạn chế những thuốc an thần ức chế hô hấp.

3.3. Cắt cơn co giật kiểu động kinh:

Khoảng 20 - 30% bệnh nhân sốt rét ác tính thể não có cơn co giật kiểu động kinh xuất hiện sớm, đều cả hai bên, kéo dài từ vài giây đến 2 phút. Đây là triệu chứng nặng cần được cắt nhanh chóng, vì để lâu não dễ bị hư, cơn co giật còn gây giảm thông khí suy hô hấp, cuối những cơn nặng có khi bệnh nhân thường ngừng thở. Có trường hợp co giật xuất hiện muộn vào ngày 3e - 4e của hôn mê, thường là triệu chứng của não đã bị hư.

Dùng thuốc phải theo 4 mức độ co giật, không kê sẵn theo giờ, cần điều chỉnh thuốc theo diễn biến của cơn. Khi xuất hiện cơn dù cơn đã tự cắt vẫn phải dùng thuốc cắt cơn. Chú ý: không dùng thuốc quá mạnh với cơn nhẹ, vì thuốc chống co giật mạnh thường ức chế hô hấp, làm hôn mê sâu hơn (*xem bảng 9*).

Diazepam thường truyền đường tĩnh mạch (liều trung bình 10mg với người lớn), cũng có khi phải đặt đạn (0,5 - 1,0mg/kg) hậu môn.

Có thể thay diazepam bằng paraldehyd tiêm bắp (0,1ml/kg người lớn): với paraldehyd nếu dùng bơm tiêm nhựa phải tiêm tức thì; nếu muốn trì hoãn thuốc trong bơm tiêm, phải dùng bơm tiêm thuỷ tinh.

Trường hợp có co giật, nhất là khi co giật xuất hiện muộn, thường liên quan tới phù não phát triển trong quá trình hồi sức (truyền dịch quá tải, giảm albumin máu, xuất huyết não do phù não, chẹn não v.v...): có chỉ định chụp cắt lớp (CT, MRI).

*Bảng 9 - **Dùng thuốc theo 4 mức độ co giật: (Bùi Đại và cộng sự, 1970, 1974, 1982, 1995).***

Mức độ	Triệu chứng	Thuốc dùng
I	Co giật cục bộ: tay, bàn chân, hàm răng, nhãn cầu...	DIAZEPAM liều trung bình +/ - dung dịch liệt hạch nhẹ (aminazin + phenergan + huyết thanh...)
II	Co giật toàn thân nhẹ: - Cơn ngắn: ~ 10 giây - Khoảng cách: > vài tiếng	DIAZEPAM tăng liều + DOLARGAN (1)
III	Co giật toàn thân nặng - Cơn dài: 1 - 2phút - Khoảng cách: 15 - 30phút	DIAZEPAM liều tăng + DOLARGAN (1) + GARDENAL (2)
IV	Trạng thái co giật liên tục. Cuối cơn: tím tái, đe dọa ngạt	Như trên, dùng thêm + THIOPENTAL 1% (3) hoặc CHLORMETHIAZOL 0,8% (4) + Sẵn sàng đặt nội khí quản và mở khí quản. + Hô hấp viện trợ.

(1) Dolargan ống 100mg: có thể pha vào bơm tiêm 20ml với ngọt ưu 20%, để sẵn ở khay đầu giường bệnh, mỗi lần lên cơn bơm ngay một phần (1/4 hoặc 1/3...) qua dây truyền.

(2) Gardenal ống 0,10 và 0,20g. Khi cần, có thể dùng 2-3 ống trong1 ngày.

(3) Mời cán bộ gây mê, hồi sức tới tăng cường.

(4) Chlormethiazol dung dịch 0,8% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch tới khi trạng thái co giật liên tục ngừng.

3.4. Cấp cứu suy tuần hoàn theo nguyên nhân:

Bệnh nhân sốt rét ác tính thể não ngay từ ngày đầu có thể tụt huyết áp < 80mmHg và mạch nhanh do 2 nguyên nhân:

- Phổ biến là do mất nước thiếu hụt thể tích lưu hành: cần bổ xung dịch và điện giải.

- Hiếm hơn là do sốc nhiễm trùng - nhiễm độc vì thoát dịch qua thành mạch, máu cô: cần truyền dịch nhanh, nhiều, có thể dùng cả dịch keo, huyết tương, máu tươi kèm theo dopamin hoặc dobutamin khi bệnh nhân đủ dịch mà huyết áp không lên.

Suy tuần hoàn xuất hiện muộn (từ ngày thứ 3) có thể do sốc nhiễm khuẩn huyết gram(-) bội nhiễm (từ thông đái, dây đo áp lực tĩnh mạch trung ương, ống nội khí quản, mở khí quản...) hoặc do xuất huyết phủ tạng từ một rối loạn đông máu hoặc đông máu rải rác nội mạch hay do phù phổi cấp, nhiễm toan... cần xử trí theo nguyên nhân.

Trước một suy tuần hoàn, cần làm xét nghiệm nước tiểu 24 giờ, tỉ trọng, hematocrit, cấy máu, cấy nước tiểu, đo ALTMTW và duy trì ở mức 2-5cm H_2O, đo acid lactic trong máu, phát hiện xuất huyết phủ tạng hoặc một ổ nhiễm trùng bội nhiễm ở phủ tạng, phát hiện nhiễm khuẩn huyết.

- Trường hợp suy tuần hoàn do sốc: thường truyền bổ sung nhanh dịch mặn đẳng 9‰ lúc đầu, sau đó tuỳ tình hình bổ sung dịch keo, (huyết tương, máu, haemacel) và nếu không có thứ trên thì dùng dextran 70. áp lực tĩnh mạch trung tâm không để vượt quá 5cmHg. Nếu do xuất huyết nội tạng: cần truyền máu dựa vào số lượng hồng cầu và hematocrit.

- Trường hợp bổ sung đủ dịch mà HA vẫn không lên thì dùng dopamin: liều đầu 2mg/kg/phút, có thể tăng dần tới khi HA tâm thu đạt 80mmHg. Trường hợp này thường kèm theo những biểu

hiện về hô hấp và thận. Cần loại trừ khả năng hạ đường huyết và khả năng do loạn nhịp tim.

- Trường hợp có nhiễm khuẩn huyết bội nhiễm hoặc có viêm phổi: cần điều trị phỏng đoán bằng kháng sinh phối hợp đường tiêm: benzyl penicillin + gentamicin hoặc tốt hơn cefotaxim + gentamicin. Nếu nghi vi khuẩn gram(-) như trực khuẩn mủ xanh: dùng ceftazidim (cephalosporin thế hệ III). Nếu là phế viêm trào ngược dùng piperacillin + ceftazidim + gentamicin (48giờ), có thể bổ sung metronidazol hoặc clindamycin.

- Nếu là có nhiễm trùng đường tiết niệu: dùng những kháng sinh như: trimethoprim + sulfamethoxazol, hoặc ampicillin, hoặc gentamicin, amoxycyllin và cần thay ống thông nước tiểu khác.

3.5. Cấp cứu suy hô hấp theo nguyên nhân:

- Rối loạn thông khí hay gặp ở sốt rét ác tính thể não (≥ 15 - 20%), xuất hiện dưới 4 dạng:

+ Thở khò khè do ùn tắc đờm rãi trong hôn mê sâu, mất phản xạ nuốt, cuống lưỡi tụt.

+ Viêm phổi do bội nhiễm.

+ Một số thở Cheynes stokes hoặc Kussmaul khi nhiễm toan cao.

+ Phù phổi cấp hoặc ARDS (hội chứng suy sụp hô hấp người lớn).

- Cần ngăn ngừa suy hô hấp từ đầu với mọi bệnh nhân thể não bằng:

+ Hút đờm dãi liên tục để thông đường thở, hút thật vô trùng.

+ Vệ sinh miệng, họng, mũi, tai hàng ngày.

+ Định kì tư thế nằm nghiêng và vỗ hai bên nền phổi.

+ Sát trùng ống khí quản, ống Crizaberg và thay thế.

- Thường xuyên theo dõi dấu hiệu đe dọa phù phổi cấp, đo CVP.

- *Xử lí suy hô hấp theo nguyên nhân:*

*Bảng 10 - **Bốn nguyên nhân suy hô hấp và cách xử lí***
(Bùi Đại và cộng sự, 1974, 1982, 1995)

1	Ứ đọng đờm dãi, thở khò khè do hôn mê sâu + mất phản xạ nuốt hoặc cuống lưỡi tụt.	Hút đờm dãi, đặt bệnh nhân nằm nghiêng đầu, đặt canun Mayo để cuống lưỡi đỡ tụt, giảm liều thuốc an định thần kinh (để hôn mê bớt sâu và giảm ức chế hô hấp)
2	• Viêm phổi bội nhiễm. • Hoặc rối loạn thở trong nhiễm khuẩn huyết gram(-)	Kháng sinh, thuốc ho long đờm, hút đờm dãi vô trùng, cấy khuẩn từ đờm, sát trùng ống nội khí quản - ống Crizaberg - lỗ mở khí quản, thay ống định kì, thay giây luồn tĩnh mạch, thay ống thông đái v.v...
3	Thở cheynes stokes, Kussmaul do nhiễm toan (xét nghiệm pH máu, dự trữ kiềm, acid lactic)	Cho thở oxy, tăng đậm độ oxy đường vào, giải phóng đường thở, điều trị phù não. Truyền natri bicarbonat 1,4%: đặt nội khí quản và hô hấp viện trợ.
4	Phù phổi cấp hoặc ARDS (là biến chứng của sốt rét ác tính hoặc do truyền dịch quá tải - hay gặp ở bệnh nhân có suy thận, thai nghén, hạ đường huyết, nhiễm toan).	Để đầu cao, chân thấp, ngừng mọi đường truyền. Tăng nồng độ oxy, cho thuốc lợi tiểu, furosemid 40mg tĩnh mạch, tăng dần tới 200mg nếu không thấy kết quả. Cho thở máy, áp lực (+) cuối kì thở ra (PEEP, thuốc vận mạch, đo huyết động. Nếu không cải thiện, có khi phải chích huyết 250ml đựng vào túi để sau này truyền trở lại.

Chú ý: đặt bệnh nhân tư thế đầu cao chích huyết vào túi vô trùng để còn truyền trở lại, trường hợp bệnh nhân chưa dùng thuốc sốt rét thì cần bổ sung thêm thuốc sốt rét vào túi máu.

3.6. Cấp cứu suy thận cấp:

- Trước một trường hợp đái ít, đầu tiên loại trừ suy thận cấp chức năng do thiếu nước. Nếu ALTMTW giảm ≤ 0cm H_2O, hematocrit cao, bệnh nhân khát, môi khô, đái ít (< 400ml trong 24 giờ, tỉ trọng nước tiểu cao, dấu hiệu nếp nhăn da(+), nhãn áp giảm, huyết áp tụt tư thế ngồi hoặc đứng, Na niệu <20mmol/l: đó là thiếu nước và *chỉ là suy thận cấp chức năng*, cần bổ sung nhanh huyết thanh mặn - ngọt đẳng tới khi ALTMTW tới 5cm H_2O thì ngừng. Thông thường trong trường hợp này, có thể truyền tới 20ml/kg dịch mặn đẳng 9‰ trong 60 phút, đồng thời theo dõi dấu hiệu sớm của phù phổi cấp và đo áp lực tĩnh mạch trung tâm sau mỗi đợt truyền được 200ml dịch.

- Trường hợp không có triệu chứng lâm sàng của mất nước, hoặc truyền bổ sung dịch thể đưa ALTMTW lên >6,5cm H_2O mà vẫn vô niệu hoặc thiểu niệu <10ml/giờ, huyết áp bình thường hoặc tăng, urê huyết và creatinin huyết tiếp tục tăng, natri niệu cao > 20 - 40mmol/l, kali máu cao (5mmol/l, test furosemid thất bại (dùng liều đầu 40mg sau đó tăng dần lên 100 - 200 - 400mg sau mỗi nửa giờ song song với truyền dịch) là *suy thận cấp thực thể* do hoại tử ống thận, thiếu máu vỏ thận: cần chuyển sang thẩm phân phúc mạc hoặc thận nhân tạo. Trường hợp này có thể dùng thêm dopamin 2,5 - 5µg/kg/phút". Tuy nhiên vai trò của furosemid và dopamin để ngăn ngừa hoặc cải thiện suy thận cấp thực thể trong SRAT tới nay chưa được đánh giá.

Suy thận cấp thực thể là biến chứng của sốt rét ác tính, với triệu chứng tăng urê > 40mg% và creatinin máu >3mg%, hệ số thải Na > 2%, ALTMTW cao nhưng vẫn đái ít vô niệu. WHO định nghĩa suy thận cấp do sốt rét P.falciparum khi nước tiểu < 400ml/24 giờ và creatinin máu >3mg% (> 265µmol/l) mặc dù đã

bù đầy đủ dịch. Cũng có trường hợp suy thận cấp với lượng nước tiểu > 400ml/24 giờ nhưng creatinin máu và ion K^+ tiếp tục cao. Có ba tình huống suy thận cấp thực thể: sốt rét ác tính + suy thận cấp, sốt rét ác tính + đái huyết cầu tố + suy thận cấp và sốt rét đái huyết cầu tố + suy thận cấp. Tiên lượng những bệnh SRAT có vô niệu và suy thận cấp thực thể thường xấu: tỉ lệ tử vong ở nhóm được thẩm phân vào khoảng 25%; tỉ lệ này cao tới 50% hay hơn ở nhóm không được thẩm phân.

Khi đã xác định có suy thận cấp thực thể thì phải thận trọng bổ sung dịch, số lượng dịch đưa vào phải đảm bảo duy trì cân bằng nước vào = nhu cầu nước cần cho chuyển hoá + nước ra , duy trì ALTMTW khoảng 0 - 5cm H_2O, và trọng lượng bệnh nhân giảm 0,5kg/ngày. Theo kinh nghiệm ở Trung tâm bệnh nhiệt đới (Trần Tịnh Hiền, 1997), chỉ định lọc màng bụng hay thận nhân tạo dựa vào những thông số như tăng K^+, toan huyết... nhưng creatinin máu gia tăng nhanh (2,5 - 3mg%) là chỉ điểm có giá trị:

- *Lọc màng bụng:* thể tích lọc trao đổi vào khoảng 1500 - 2000ml theo chu kì 60 phút (10 phút chảy vào, 30 phút trao đổi qua màng bụng, 20 phút chảy ra). Nếu bệnh nhân có K^+ thấp cần pha thêm potassium (2 - 4mmol/l) vào dịch lọc. Với bệnh nhân tăng K^+ (>7mmol/l, điện tâm đồ biến đổi) thì cần dùng thêm calcium, glucose + insulin, Nabica tĩnh mạch.

Chú ý: không pha trộn calcium với bicarbonat.

Thông thường cần pha thêm 200đ/v heparin cho một lít dung dịch lọc để tránh tắc đường dây do cục fibrin (mỗi lần lọc màng bụng kéo dài từ 26 đến 82 giờ); ngừng lọc màng bụng khi các chỉ số về bình thường, nhất là khi đái > 400ml/24 giờ. Biến chứng thường gặp là nhiễm trùng phúc mạc: dịch ở phúc mạc tháo ra

cần được quan sát độ trong - đục, đếm tế bào, và nhuộm gram. Cần dùng kháng sinh toàn thân và tại chỗ.

- *Lọc máu* cho tác dụng nhanh hơn, các chỉ tiêu sinh hoá cải thiện nhanh hơn và thời gian điều trị ngắn hơn so với lọc màng bụng. Tuy nhiên lọc máu phức tạp hơn, yêu cầu trang thiết bị cao hơn, có nguy cơ biến chứng bội nhiễm vi khuẩn và virus như viêm gan B, viêm gan C...). Lọc màng bụng dễ thực hiện ở tuyến huyện.

Về thuốc sốt rét đặc hiệu khi bệnh nhân sốt rét ác tính biến chứng suy thận cấp: với artemisinin và chloroquin không cần điều chỉnh liều; với quinin cần giảm liều (Vũ Văn Đính, 1995 Bệnh viện Bạch Mai; Trần Tịnh Hiền, Bệnh viện Chợ Quán, 1998).

3.7. Cấp cứu xuất huyết do đông máu rải rác nội mạch (ĐMRRNM): xuất huyết do ĐMRRNM (ở lợi, máu cam, dưới màng tiếp hợp, da, phủ tạng) gặp ở gần 10% sốt rét ác tính thể não và thường gặp ở bệnh nhân sốt rét sơ nhiễm. Khi hematocrit < 20% cần truyền máu tươi, hoặc tiểu cầu, hoặc các yếu tố đông máu tuỳ theo nhu cầu. Nếu thời gian prothrombin hoặc thời gian thromboplastin dài, tiêm sinh tố K 10mg tĩnh mạch chậm. Tiểu cầu giảm cũng hay gặp nhưng thường ít kèm theo xuất huyết. Khi bệnh nhân hồi phục tiểu cầu sẽ về bình thường. Không có chỉ định dùng corticosteroid khi giảm tiểu cầu. Nên tránh các thuốc có nguy cơ gây xuất huyết tiêu hoá như aspirin, những thuốc kháng viêm non-steroid và heparin (trừ trường hợp cần dùng trong lọc màng bụng và lọc máu).

3.8. Cấp cứu, điều trị những biến chứng khác:

Hạ đường huyết: (< 40mg%) có thể xảy ra ở 50% bệnh nhân đặc biệt khi điều trị quinin. Hạ đường huyết do điều trị quinin có

thể xuất hiện trong thời gian điều trị (từ ngày 1e đến ngày 7e - 10e) sau khi bệnh nhân đã thoát mê... Nếu hạ đường huyết xuất hiện trong giai đoạn bệnh nhân còn hôn mê thì hôn mê sẽ sâu hơn với biểu hiện: mạch nhanh nhỏ, HA hạ, khó thở, da nhớp mồ hôi, đồng tử giãn, phản xạ gân xương giảm, xuất hiện co giật; hay gặp ở bệnh nhân nặng, bệnh nhân điều trị quinin, bệnh nhi, bệnh nhân thai nghén. Tiêm tĩnh mạch chậm 50ml glucose 50% (1ml/kg trẻ em) và tuỳ theo mức độ hạ đường huyết. Một số trường hợp hạ đường huyết kèm theo nhiễm toan lactic có tỉ lệ tử vong cao... Trường hợp bị hạ đường huyết sau dùng quinin do tăng tiết insulin, nếu bệnh nhân đang bị quá tải do truyền glucose và không thể dùng glucose thêm nữa, có tác giả khuyến cáo dùng octreotid (sandostatin) để ức chế tiết insulin, đồng thời dùng glucagon vì chất này cũng thường bị ức chế bởi octreotid (Phillips và cộng sự, 1986).

Nhiễm khuẩn bội nhiễm: có thể xảy ra dưới dạng viêm phế quản do hút đờm dãi không vô trùng, do trào ngược; nhiễm trùng nước tiểu do thông đái; loét mông do nằm lâu không vệ sinh vùng cùng cụt; nhiễm trùng huyết theo ống thông tĩnh mạch dưới đòn hoặc đường truyền tĩnh mạch.

Cần loại bỏ nguồn nhiễm khuẩn: khử trùng miệng - mũi - họng, vết loét; thay ống thông tĩnh mạch hoặc dây thông đái, dùng kháng sinh phổ rộng, đặc biệt với gram(-), trực khuẩn mủ xanh và tụ cầu.

Lưu ý: tuy không dùng kháng sinh hàng loạt cho mọi bệnh nhân sốt rét ác tính, nhưng phải dùng kháng sinh trong trường hợp bội nhiễm hoặc có yếu tố đe dọa bội nhiễm. Những yếu tố đe dọa bội nhiễm là: đặt nội khí quản thở máy, mở khí quản, ứ đọng đờm dãi phải hút thường xuyên, đặt ống thông đái..., luồn

catheter truyền dịch, đặt ống thông tĩnh mạch dưới đòn để đo huyết áp tĩnh mạch trung tâm...

Có trường hợp bạch cầu rất cao, chuyển trái, nhưng chỉ là một phản ứng bạch cầu, không phải là bội nhiễm.

Đôi khi sốt rét ác tính thể não *kèm theo tổn thương nhu mô gan* và rối loạn chức năng gan do rối loạn huyết động vi tuần hoàn ở gan với triệu chứng: vàng da, niêm mạc, bilirubin tăng (cả kết hợp và tự do), men SGPT và SGOT tăng, protein và albumin huyết thanh thấp, thời gian prothrombin dài, thậm chí hội chứng gan - não do rối loạn chuyển hoá đạm làm cho hôn mê sâu hơn: cần xử trí như đối với một hôn mê gan. Về cuối bệnh nhân thường có xuất huyết lan tràn dưới da và phủ tạng.

Thiếu máu nặng: khi SRAT kèm theo hồng cầu rất thấp, hematocrit <20% ở trường hợp không có tăng thể tích do truyền dịch quá tải, có chỉ định truyền máu, truyền hồng cầu hoặc truyền máu toàn phần khi có nhu cầu về các yếu tố đông máu và tiểu cầu. Trong quá trình truyền máu cần theo dõi huyết áp tĩnh mạch trung tâm.

Chất Fe và acid folic cần được bổ sung đặc biệt với bệnh nhân nữ mang thai.

Truyền máu giúp cải thiện huyết động và nuôi dưỡng tế bào não, nhu mô thận và gan. Hồng cầu của "máu người cho" thường bị tan huyết nhanh, nên có trường hợp phải truyền vài lần.

Truyền máu còn chỉ định trong điều trị sốc, suy tim, thiếu O_2 trong tổ chức v.v... đặc biệt trong trường hợp sốt rét đái huyết cầu tố có tan huyết dữ dội.

3.9. Những thuốc chỉ định hạn chế trong một số trường hợp

Corticoid: tổn thương phù não chưa được nhất trí ở SRAT thể não nên có khuyến cáo không dùng cho SRAT thể não. Tuy nhiên

ở bệnh nhân SRAT nặng có tăng các cytokin (TNF_α IL1-6-8 v.v...), có xung huyết não, có ứ trệ huyết trong não, khối lượng não lớn hơn ở giai đoạn cấp và ở những ca tử vong đều có phù não trên MRI chụp lúc còn sống. Những cytokin thường có tiềm năng dãn mạch.

Qua thực tế kinh nghiệm ở Việt Nam, không có chỉ định dùng corticoid hàng loạt với mọi bệnh nhân SRAT, nhưng có chỉ định trong một số trường hợp sau:

- SRAT thể não có co giật kiểu động kinh: hiện nay chưa giải thích được căn nguyên động kinh toàn thể và đối xứng ngoài căn nguyên xung huyết ứ trệ, phù nề não.

- SRAT có sốc: đây là một sốc không phải do suy tim, cũng không phải là sốc do giảm thể tích máu lưu thông, mà là một sốc nhiễm trùng - nhiễm độc. Rất có thể do vai trò nitric ôxit và không loại trừ TNF_α và một số cytokin được giải phóng mạnh.

- SRAT có đái huyết cầu tố do tan huyết dữ dội: cơ chế tan huyết ở đây ngoài yếu tố kí sinh trùng còn yếu tố dị ứng thuốc, yếu tố tự miễn dịch.

Và một số trường hợp SRAT thể não chuyển nặng với các triệu chứng thần kinh định khu xuất hiện với những cơn giật cứng liên tục, tư thế cổ lật ngược, hôn mê sâu hơn, chuyển dần vào mất não. Những trường hợp này thường do có xuất huyết, có nhồi huyết rải rác trong một não phù nề.

Khi có chỉ định dùng corticoid, thì nên chọn nhóm dexamethason (decadron,...), không dùng nhóm cortison và prednison sẽ gây thêm ứ nước điện giải.

Heparin: không dùng heparin hàng loạt vì dễ gây xuất huyết phủ tạng. Chỉ dùng một ít heparin vào dịch lọc màng bụng với bệnh nhân có suy thận cấp (200đv trong một lít dịch lọc).

Dextran: trước kia, hi vọng với dextran sẽ giảm được độ quánh của máu trong lòng mạch. Nhưng, ở bệnh nhân SRAT độ quánh máu cũng thường đã giảm do thiếu máu, thiếu hồng cầu. Hơn nữa, dextran hãn hữu gây phản ứng quá mẫn. Do đó trong điều chỉnh nước và điện giải, trong cấp cứu suy tuần hoàn ở SRAT, chủ yếu dùng mặn đẳng, ngọt đẳng, dịch keo như huyết tương, máu, haemacel; và nếu có thiếu quá mới dùng dextran70.

3.10. Thuốc đang thử nghiệm

Pentoxifyllin: có tác dụng ức chế tổng hợp TNF; ở mô hình chuột, pentoxifyllin giảm hoạt tính sinh học của TNF và ngăn ngừa phát triển SRAT thể não. Trên bệnh nhân, thuốc đã giảm TNF và IL-6 và cải thiện lâm sàng (Graninger và cộng sự, 1991; Landau và Attali, 1993; Di Pierri và cộng sự, 1995).

Dichloroacetat: trong nhiễm toan lactic: dichloroacetat hoạt hoá phức hợp pyruvat dehydrogenase của nhiều tổ chức, làm giảm lượng lactat trong máu ở chuột thực nghiệm và bệnh nhân SRAT, nhưng hiệu quả trên tỉ lệ tử vong chưa được chứng minh trên bệnh nhân (Holloway và cộng sự, 1991 - 1995).

Kháng thể kháng TNF: một số y văn thấy có mối liên quan giữa lượng TNF và tiên lượng của SRAT (Kwaitkowski và cộng sự, 1990; Grau và cộng sự, 1989). Việc dùng kháng thể kháng TNF trên người bệnh đang được thử nghiệm.

4. Điều trị sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai và trẻ em

Những phụ nữ mang thai khi bị sốt rét lần đầu (sơ nhiễm) do P.fal có nguy cơ cao bị SRAT (% chuyển đổi sốt rét thành SRAT thường cao). Vì thế người bệnh sốt rét là nữ mang thai cần đặc biệt bám sát để phát hiện sớm SRAT.

4.1. Điều trị sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai: sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai cần được điều trị khẩn trương, tích cực, bám sát biến chứng ở mẹ và diễn biến thai nhi, vì thường nặng, hay có biến chứng nguy hiểm cho cả mẹ và con như: hạ đường huyết, phù phổi cấp, thai chết lưu, sẩy thai, đẻ non, sơ sinh thiếu cân; tỉ lệ tử vong thường cao hơn gấp ≥ 2 lần so với sốt rét ở phụ nữ không mang thai.

Bệnh nhân nữ mang thai bị SRAT dễ có hạ đường huyết và cơn hạ đường huyết có thể không bộc lộ triệu chứng, hoặc gây những triệu chứng lẫn lộn với bệnh cảnh SRAT (hôn mê, cơn co giật).

Điều trị đặc hiệu: dùng được chloroquin, quinin. Ở bệnh nhân mang thai > 30 tuần quinin cũng không gây co thắt tử cung và suy thai, nhưng quinin gây hạ đường huyết ở khoảng 50%. Dùng được artemisinin và dẫn xuất, mefloquin trong quý II và quý III của thai.

Chống chỉ định: halofantrin, primaquin, doxycyclin và tetracyclin.

Có tài liệu khuyến cáo dùng clindamycin 10mg/kg/1lần, 2 lần một ngày, kéo dài 1 tuần (Beales P.F., Warrell D.A., 2000). Ở những địa bàn kí sinh trùng P.fal chưa kháng với sulphadoxin + pyrimethamin, nếu không có quinin và nếu không dùng được artemisinin - artesunat hoặc mefloquin (bệnh nhân mang thai quý I), thì có thể dùng fansidar, hoặc viên SR2.

Từ đầu thế kỉ XIX quinin lại được đề xuất dùng trước nhu cầu cấp cứu bệnh nhân bị tử vong đe dọa. Kinh nghiệm ở Thái Lan (Looareesuwan, 1985) cho thấy dùng được. Y văn năm 1984 (Onnis và Grella) đề cập tới tác dụng co thắt tử cung, độc cho thai nhi của quinin nhưng với liều cao.

Ngày nay còn có thêm artemisinin và dẫn xuất, nên việc điều trị SRAT cho phụ nữ có thai không còn đáng lo ngại.

Biện pháp khác: ngoài các biện pháp điều trị triệu trứng và biến chứng cần lưu ý:

- Theo dõi sự xuất hiện các biến chứng ở mẹ: hạ đường huyết, phù phổi cấp, cơn co tử cung...

- Theo dõi diễn biến của thai (tim thai, suy thai...).

- Đặt bệnh nhân ở buồng điều trị tích cực.

- Khi xuất hiện khó thở, thở nhanh: cần xét nghiệm đường huyết và chụp X quang phổi ngay.

- Phân biệt cơn sản giật ở phụ nữ có thai với co giật kiểu động kinh ở sốt rét ác tính thể não.

- Khi bắt đầu chuyển dạ: bám sát mẹ và thai để kịp thời chỉ định can thiệp hỗ trợ (hút, mổ đẻ...).

- Khi nghi ngờ có hạ đường huyết, dùng test điều trị thử, tiêm 25 - 50ml glucose 50% vào tĩnh mạch hoặc cho uống qua ống thông mũi - dạ dày. Hạ đường huyết hay gặp ở bệnh nhân điều trị quinin và vào quý II - III của thai kì.

Chú ý: sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai có thể có phù phổi cấp đột ngột ngay khi vào viện, trong quá trình sốt rét ác tính, và liền sau sẩy hoặc đẻ khi vừa tách nhau thai ra; vì thế phải bám sát và sẵn sàng phương tiện cấp cứu.

- Tránh để sốt cao có thể làm hư thai.

- Nên truyền chậm hồng cầu lắng kèm theo 20mg furosemid tĩnh mạch cho sản phụ bị sốt rét ác tính có hematocrit < 20%, vì thiếu máu hay gặp ở phụ nữ mang thai bị sốt rét ác tính và thường làm tăng biến chứng (phù phổi cấp, suy tim...) và tăng tử vong.

- Phụ nữ có thai bị sốt rét ác tính thường có tỉ lệ nhiễm trùng cao hơn so với phụ nữ bình thường bị sốt rét ác tính (viêm phổi, viêm đường tiết niệu sinh dục, nhiễm trùng hậu sản).

4.2. Điều trị sốt rét ác tính ở trẻ em: sốt rét ác tính ở trẻ em khác ở người lớn một số điểm: hay co giật, thiếu máu, hạ đường huyết, ho, nôn, mất nước, nhiễm toan và suy dinh dưỡng, nhưng ít biến chứng ở thận, gan, phổi và ít rối loạn đông máu. SRAT ở trẻ em thường đặt ra một số vấn đề:

- Chẩn đoán SRAT ở bệnh nhi dễ nhầm với: sốt cao co giật, viêm não, viêm màng não; cũng dễ lẫn lộn giữa trạng thái toan trong sốt rét với phế viêm.

- Riêng hôn mê ở bệnh nhi cũng có nhiều nguyên nhân: do SRAT, do hạ đường huyết, do viêm não B và ý thức của bệnh nhi còn liên quan tới sốt cao, thiếu máu, co giật.

- Sự chuyển đổi từ sốt rét thông thường sang SRAT ở trẻ em thường rất nhanh, diễn biến bệnh cũng rất nhanh.

- Phương tiện cấp cứu hồi sức bệnh nhi không đầy đủ ở mọi tuyến, và khả năng báo cáo về diễn biễn bệnh của bệnh nhi thường kém, ít giúp cho chẩn đoán.

Điều trị đặc hiệu: liều lượng thuốc cần tính theo cân nặng; dùng được artemisinin và dẫn xuất, quinin, mefloquin, sulphadoxin + pyrimethamin (fansidar; viên SR2); có ý kiến khuyên không nên dùng mefloquin cho trẻ < 15kg.

Chống chỉ định: primaquin (< 4tuổi), doxycyclin và tetracyclin (trẻ < 8 tuổi), halofantrin (< 1 tuổi).

Khi nôn: dùng đường tiêm, đạn hậu môn hoặc cho qua ống thông.

Biện pháp khác: ngoài các biện pháp nêu ở phần trên, cần lưu ý:

Nuôi dưỡng ngay từ đầu, trẻ đang bú cần tiếp tục cho bú, chú ý bù dịch thể, chủ yếu đường uống (trừ khi nôn, tiêu chảy)

Xử trí sốt cao: sốt cao có thể tăng kích thích vật vã mê sảng, nôn và co giật ở trẻ em; cần cởi quần áo, quạt, đắp nước mát, mở phòng thông thoáng; dùng paracetamol (15mg/1kg), không dùng aspirin cho trẻ < 1 tuổi vì dễ gây hội chứng Reye.

Co giật: cần phân biệt co giật do sốt cao hoặc do cơn hạ đường huyết với cơn co giật kiểu động kinh trong sốt rét ác tính. Cần xét nghiệm đường huyết để phân biệt. Sốt cao co giật đôi khi cũng gây rối loạn ý thức nhưng chỉ lâm thời, ít khi quá 30 phút; khi sốt cao co giật: cần hạ sốt nhanh; với cơn co giật kiểu động kinh trong sốt rét ác tính: dùng diazepam tiêm tĩnh mạch chậm (0,5 - 1mg/1kg) hoặc paradehyd tiêm bắp (0,1ml/1kg) hoặc đường hậu môn 0,2ml/kg, diazepam có thể cho đường hậu môn khi không tiêm được tĩnh mạch, không nên tiêm bắp diazepam vì hấp thụ không tốt. Để ngăn ngừa co giật, có thể dùng phenobarbital Na tiêm bắp (10 - 15mg/kg) ngay khi mới nhập viện nhưng thuốc này không nên dùng khi hôn mê sâu, hô hấp đang bị ức chế. Nếu là co giật do hạ đường huyết, tiêm ngay hoặc truyền nhỏ giọt nhanh vào tĩnh mạch đường ưu trương 50% với liều 1ml/kg, tiếp theo truyền nhỏ giọt dung dịch đường 5 - 10% để ngăn ngừa cơn hạ đường huyết tái phát; trường hợp này phải giám sát đường huyết định kì.

Chú ý: diazepam dùng liều quá cao cho trẻ em (~ 5mg 1 lần) có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ suy dinh dưỡng, lúc này cần cho trẻ thở O_2 bằng túi mask hoặc đặt nội khí quản, hoặc dùng flumazenil (đắt tiền).

- Xử trí hạ đường huyết ở bệnh nhi:

Cần nghi ngờ có hạ đường huyết ở mỗi bệnh nhi giảm ý thức, hôn mê, co giật, sốc, nhiễm toan. Hạ đường huyết ở bệnh nhi SRAT là dấu hiệu tiên lượng nặng.

Ở thời kì hôn mê: cần xét nghiệm đường huyết cách 1 - 2 tiếng 1 lần, sau đó cách 4 tiếng khi không có hạ đường huyết và không có nhiễm toan. Nói chung, cần xét nghiệm đường huyết mỗi khi lâm sàng xấu đi.

Nên xử trí bằng dung dịch dextrose 25% - 50% (liều 0,5g/kg) truyền nhỏ giọt trong nhiều phút, không nên tiêm thẳng tĩnh mạch.

Để ngăn ngừa cơn hạ đường huyết, song song với truyền mặn đẳng (9‰) nên dùng dextrose 4 - 5%.

- Xử trí rối loạn hô hấp ở bệnh nhi:

+ Căn nguyên phổ biến là toan chuyển hoá. Bệnh nhi thở sâu, và không thấy có tổn thương ở phổi (lâm sàng và X quang).

Xử trí tập trung vào điều chỉnh những căn nguyên phục hồi được của nhiễm toan: điều chỉnh nước, điện giải, điều trị thiếu máu, và cắt cơn co giật. Chỉ định truyền máu khi hematocrit < 15% hoặc Hb < 5g/dL. Nếu Hb > 5g/dL, chỉ cần truyền dịch điện giải như mặn đẳng 10ml/kg, tốc độ tuỳ theo tình trạng thiếu nước và HA. Chú ý dự phòng quá tải bằng theo dõi lâm sàng hoặc đo HATMTT.

Đa số trường hợp toan chuyển hoá đáp ứng tốt sau khi điều chỉnh hụt thể tích máu lưu hành và thiếu máu. Vai trò của natri bicacbonat có lẽ nên dành cho những trường hợp nhiễm toan nặng (vì natri bicacbonat thường không đáp ứng trúng với nhiều căn nguyên đa dạng của nhiễm toan). Thuốc dichloroacetat

(DCA) tuy có tăng thải lactat ở súc vật thực nghiệm và trên bệnh nhân nhưng hiệu quả tới nhiễm toan chuyển hoá chưa được rõ ràng.

+ Căn nguyên thứ 2 của khó thở là viêm đường hô hấp. Bệnh nhân thở có co rút thành ngực ở nền phổi, nghe có tiếng rên nổ 2 thì, bạch cầu tăng cao. Dù chụp được X quang phổi hay không cũng cần dùng kháng sinh.

- *Hôn mê ở trẻ em:* muốn đánh giá độ nông - sâu căn cứ vào phản xạ giác mạc: có nhìn theo mẹ hay không? Có đáp ứng kêu hoặc co rút chân tay khi kích thích đau không (theo bảng thang điểm Glasgow dùng cho bệnh nhi), chú ý phân biệt tư thế duỗi cứng, gồng cứng - cổ lật ngược ở những bệnh nhi sốt rét ác tính thể não có biến chứng mất não, mất vỏ, với viêm màng não hoặc uốn ván. Nên xét nghiệm đường huyết và dịch não tuỷ, lactat trong máu khi cần; thông thường DNT trong suốt, số lượng tế bào bình thường, chỉ có protein hơi cao và acid lactic cao.

- *Thiếu máu:* bệnh nhi sốt rét ác tính thường dễ thiếu máu nhanh, cần theo dõi và đánh giá cẩn thận. Thiếu máu nặng hay có ở những trường hợp mật độ kí sinh trùng cao, thường kèm theo mạch nhanh, khó thở nhanh (dễ nhầm với suy tim), hôn mê sâu hơn. Đánh giá độ thiếu máu ở bệnh nhi ngoài hematocrit, cần dựa vào nồng độ hemoglobin, vào lâm sàng, mật độ kí sinh trùng. Hematocrite < 15% ở bệnh nhi đủ nước (không thừa) hoặc Hb < 5g/dL là một chỉ định để truyền máu (20ml máu/kg cân nặng hoặc 10ml hồng cầu rửa/kg). Thời gian truyền trung bình 4 - 6 tiếng. Cần truyền nhanh hơn khi có thiếu nước hoặc HA thấp. Nếu là hematocrit thấp do thừa nước, có thể dùng furosemid 1 - 2mg/kg, tối đa 20mg, tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhi SRAT thiếu máu nặng nếu được truyền máu sẽ giảm tử vong (kinh nghiệm ở

Kenya và Gambia - Lackrits và cộng sự, 1992; Brewster, 1992). Điều trị thiếu máu cải thiện được hôn mê và rối loạn hô hấp.

- *Mất nước ở bệnh nhi:* bệnh nhi sốt rét ác tính dễ mất nước do nôn mửa, bỏ ăn uống, bỏ bú. Dấu hiệu mất nước thường là: khát, thở sâu, Casper(+), đái ít, urê huyết tăng (> 6,5mmol/l), nước tiểu tăng tỉ trọng, giảm Na^+, tụt 3 - 4% cân nặng. Suy thận ít gặp ở bệnh nhi. Cần bù nước, nhưng phải theo dõi những dấu hiệu sớm của truyền quá tải. Nếu sau khi bù nước đã đủ, bệnh nhi vẫn đái ít (<4ml/kg/24 giờ), có thể dùng furosemid tiêm tĩnh mạch - bắt đầu bằng 2mg/kg, sau đó cứ mỗi giờ tăng liều gấp 2, tối đa 8mg/kg (tiêm truyền có thể chậm trong 15 phút); nếu test furosemid thất bại, có thể bệnh nhi đã bị suy thận, phải chuyển sang sử lí suy thận cấp.

5. Chăm sóc bệnh nhân

5.1. Chăm sóc, theo dõi lâm sàng: chăm sóc 24/24 giờ, thay đổi tư thế 3 giờ/lần, đánh giá độ hôn mê, thiếu nước, đảm bảo thông đường thở, thở ôxi, đặt ống thông bàng quang và đo nước tiểu 24 giờ, đo ALTMTW khi cần, phát hiện sớm: co giật, sốc, thiểu niệu, phù phổi, bội nhiễm, loét xương cùng... Nên đặt ống thông dạ dày (qua mũi) để cho thuốc viên, và để hút dịch dạ dày.

5.2. Những xét nghiệm cần làm: xét nghiệm tìm kí sinh trùng sốt rét, công thức máu (hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu).

Hematocrit; ALTMTW (khi nghi thiếu nước, có sốc).

Urê, creatinin, natri niệu, kali máu, tỉ trọng nước tiểu (khi thiểu - vô niệu)

Thường xuyên nhỏ thuốc mắt và che kín mắt.

Khám đáy mắt (phát hiện xuất huyết võng mạc, phù nề gai thị...).

Acid lactic máu, pH máu, CO_3H, PCO_2, PO_2 khi nghi ngờ nhiễm toan.

Cấy máu, glucose máu (khi có nhiễm khuẩn huyết, hạ đường huyết).

5.3. Nuôi dưỡng bệnh nhân sớm: cho ăn qua ống thông chế độ lỏng, đủ calo.

5.4. Mười lăm động tác chăm sóc đầu tiên.

*Bảng 11 - **Bảng tóm tắt 15 động tác chăm sóc đầu tiên***

- Cân bệnh nhân (nếu có điều kiện)
- Đặt tư thế ngửa hoặc nằm nghiêng, đầu cao.
- Lấy máu xét nghiệm kí sinh trùng SR, công thức máu.
- Hút lau đờm rãi, làm thông hô hấp.
- Cho thuốc sốt rét sớm - đặt dây truyền.
- Khám lâm sàng để chẩn đoán và tiên lượng sơ bộ - đo huyết áp, mạch, nhịp thở.
- Đánh giá thực trạng mất nước; xét nghiệm huyết cầu tố.
- Loại trừ hạ đường huyết: xét nghiệm glucose máu.
- Đánh giá tình hình tiểu tiện. Xem xét việc đặt ống thông để đo lượng nước tiểu/1giờ/24giờ. Xét nghiệm nước tiểu, tỉ trọng.
- Nếu nhiệt độ $\geq 39^0$ - 40^0C, cởi nới quần áo, quạt, lau mồ hôi,... xem xét việc dùng thuốc hạ nhiệt độ.
- Nếu có co giật: đánh giá và phân loại độ co giật (I, II, III, IV), để dùng thuốc hợp lí, khẩn trương.
- Khám hỏi: tỉ mỉ để biết tiền sử, đánh giá độ hôn mê tình trạng thiếu máu, gan, thận, lách v.v...
- Nếu HA thấp $\leq$ 80: xem xét sơ bộ nguyên nhân, tập trung trước tiên 2 nguyên nhân là do mất nước hay sốc nhiễm độc? Đồng thời truyền dịch khẩn trương.
- Nếu khó thở, cần xác định nguyên nhân, loại trừ trước tiên một phù phổi cấp, và khả năng tắc thở do ùn tắc để cấp cứu khẩn trương; sau đó mới tìm nguyên nhân khác như phế viêm, nhiễm toan hạ đường huyết.
- Xem xét nhu cầu luồn tĩnh mạch dưới đòn để đo HATMTT, và nhu cầu theo dõi các chỉ số (HA, mạch, nhịp thở, pO_2, điện tim...) trên máy đầu giường.

Lưu ý: tuỳ tình hình bệnh nhân mà triển khai ưu tiên các biện pháp trên.

6. Tiêu chuẩn ra viện

Tỉnh táo, hết sốt, hết kí sinh trùng sốt rét.

Mạch, huyết áp, nhịp thở, tiểu tiện bình thường.

Hồng cầu, bạch cầu bình thường: hồng cầu tối thiểu ≥3,5 triệu/ml máu.

Nhiễm khuẩn bội nhiễm không có hoặc đã khỏi.

7. Bậc thang thu dung điều trị

Tuyến y tế cơ sở (y tế cơ quan, nhà máy, công nông trường, y tế thôn bản, xã).

Phát hiện sớm.

Điều trị sơ bộ mọi bệnh nhân sốt rét ác tính rồi chuyển lên tuyến trên trừ khi tình trạng bệnh nhân không cho phép; vừa vận chuyển vừa điều trị dọc đường.

Tuyến bệnh viện huyện, quận: là tuyến điều trị cơ bản sốt rét ác tính:

Điều trị đến khỏi: sốt rét ác tính thể não; sốt rét đe dọa ác tính.

Điều trị sơ bộ rồi chuyển nếu cần thiết: sốt rét ác tính thể não có biến chứng phủ tạng nặng.

Bệnh viện thành phố, tỉnh: thu dung và điều trị những trường hợp sốt rét ác tính có biến chứng do tuyến dưới chuyển về, và nhận mọi trường hợp sốt rét ác tính ở các địa bàn chuyển đến.

Những trường hợp cấm chuyển và cần mời tuyến trên đến tăng cường:

Bệnh nhân đang bị sốc sâu, đang lên cơn co giật, đang phù phổi cấp, suy hô hấp nặng, đang xuất huyết phủ tạng ồ ạt.

Đường chuyển vận đòi hỏi trên 6 tiếng.

Chú ý:

Trước khi chuyển phải cho bệnh nhân thuốc.

Dọc đường phải tiếp tục điều trị và chăm sóc.

Có cán bộ y tế hộ tống.

CHƯƠNG XI

SỐT RÉT ĐÁI HUYẾT CẦU TỐ

Sốt rét đái huyết cầu tố (SRĐHCT) là những trường hợp sốt rét diễn biến nặng có tan huyết dữ dội gây thiếu máu cấp, vàng da và niêm mạc, đái ra huyết cầu tố. Bệnh dễ dẫn tới suy thận cấp với thiểu - vô niệu, tiên lượng xấu. Tử vong trước đây trung bình từ 20% - 30% (Adams A.R.D.; Maegraith B.G., 1960), gần đây ở Việt Nam đã giảm xuống 10- 15% (Bùi Đại, 1974). Sốt rét đái huyết cầu tố được coi là một thể sốt rét rất nặng, có khi nguy kịch, cần cấp cứu hồi sức.

1. Căn nguyên và bệnh sinh của sốt rét đái huyết cầu tố

1.1. Các giả thuyết về căn nguyên bệnh SRĐHCT đến giữa thế kỉ XX: đến nửa thế kỉ XX, nhất là thời kì giữa Đại chiến I và II còn tồn tại hai giả thuyết về căn nguyên:

- Căn nguyên do sốt rét (SR) căn cứ vào: SRĐHCT thường gặp ở địa bàn P.falciparum chiếm ưu thế. Bệnh nhân SRĐHCT có tỉ lệ nhiễm kí sinh trùng (KST) sốt rét cao trong máu tới 73% trước cơn huyết tán (Stephens, 1937); những trường hợp chết đều thấy kí sinh trùng sốt rét trong phủ tạng (Darling ở Panama).

- Căn nguyên do thuốc quinin: người ta dựa vào yếu tố có nhiều bệnh nhân sốt rét chuyển thành SRĐHCT sau khi dùng quinin (87% số trường hợp - Foy, 1938). Có trường hợp đái ra huyết cầu tố tái diễn 2 - 3 lần đều vào lúc sử dụng quinin. Tình hình mắc SRĐHCT tăng, giảm có liên quan tới dùng quinin nhiều

hay ít. Trong số 179 trường hợp SRĐHCT Findlay gặp ở Tây Phi từ 1940 - 1945 thì có 160 bệnh nhân xảy ra từ 1940 - 1942 là thời kì dùng chủ yếu quinin; từ sau 1942 khi thay quinin bằng quinacrin chỉ xuất hiện thêm 19 trường hợp (17 bệnh nhân năm 1943 và 2 bệnh nhân năm 1944 - 1945).

1.2. Các giả thuyết về căn nguyên của bệnh hiện nay: từ sau Đại chiến II đến nay, căn nguyên bệnh và cơ chế bệnh sinh dần dần rõ hơn: đó là một tình trạng tan huyết dữ dội trong lòng mạch xuất hiện trên một bệnh nhân sốt rét dẫn đến thiếu máu cấp, vàng da và niêm mạc, đái ra huyết cầu tố. Quá trình tan huyết ồ ạt đó do 1 trong 2 căn nguyên sau:

- *Do chính bệnh sốt rét diễn biến nặng:* dẫn đến vỡ hồng cầu dữ dội và ĐHCT, còn gọi là SRĐHCT "tự phát" (không có sự tham gia của thuốc sốt rét). Loại này chủ yếu do loại kí sinh trùng P.falciparum. Cơ chế có khả năng do những yếu tố sau:

+ Tăng hoạt tính thực bào của đại thực bào đối với cả kí sinh trùng và hồng cầu (HC).

+ Cơ chế kết dính hồng cầu nhiễm kí sinh trùng vào nội mạc thành mạch, tiếp theo là tan vỡ hồng cầu.

+ Cơ chế tự miễn do hình thành tự kháng nguyên từ hồng cầu biến đổi cấu trúc màng, từ đó xuất hiện tự kháng thể.

- *Do vai trò của thuốc sốt rét:* nhiều thuốc, trong đó có thuốc sốt rét, có thể gây huỷ hồng cầu và được phân chia thành 3 nhóm:

+ Nhóm thuốc có thể gây tai biến ở mọi người: sulfon, phenylhydrazin, acetyl phenylhydrazin.

+ Nhóm thuốc gây tai biến ở những người có huyết cầu tố không vững bền như sulfamid, 4 aminoquinolein.

+ Nhóm thuốc gây tai biến ở những người thiếu men G.6.P.D: quinin đứng hàng đầu, tiếp đến primaquin, mepacrin, amidopyrin vv.

Xuất phát từ hai cơ chế trên, hiện nay SRĐHCT được chia thành 2 loại:

- Bệnh nhân sốt rét bị đái huyết cầu tố do chính quá trình sốt rét phát triển ra. Loại SRĐHCT này thường phát sinh ở những trường hợp sốt rét nặng, tái diễn nhiều lần do P. falciparum. Loại này diễn biến thường nặng và rất nặng.

- Bệnh nhân sốt rét bị đái ra HCT do yếu tố thuốc sốt rét, hàng đầu là quinin. Loại SRĐHCT này có thể xuất hiện ở mọi bệnh nhân sốt rét nặng cũng như nhẹ, diễn biến không ồ ạt dữ dội như loại trên, có thể do P.fal hoặc P.vivax.

1.3. Cơ chế gây đái huyết cầu tố ở bệnh nhân sốt rét: bệnh sốt rét ít nhiều đều có tan vỡ hồng cầu, nhưng không phải bệnh nhân SR nào cũng đái ra HCT. Khi tan máu, sẽ có HCT trong huyết tương; bình thường một lít huyết tương có đủ haptoglobin để cố định 1g HCT trong huyết tương; số lượng HCT này sẽ được tế bào lưới nội mô ở gan chuyển thành 40mg bilirubin. Khi tan máu ồ ạt với lượng HCT lớn hơn 1,35g trong một lít huyết tương, sẽ có 1g HCT được cố định và chuyển thành sắc tố mật, còn lại 0,35g HCT tự do trong huyết tương thì một phần nhỏ sẽ được cố định bởi albumin của huyết tương thành methemalbumin và số HCT tự do còn lại sẽ thải qua thận ra nước tiểu. Hệ số thanh thải của thận đối với HCT là: 6ml huyết tương trong 1 phút với đậm độ HCT là 2 - 3g/lít huyết tương. Như vậy đái ra HCT chỉ xảy ra ở bệnh nhân sốt rét khi: bệnh nhân sốt rét có quá trình tan máu mạnh dữ dội; lưới nội mô ở gan suy là một yếu tố thuận lợi vì không cố định và chuyển được nhiều HCT thành bilirubin; thận suy sẽ kéo dài quá trình thải HCT ra nước tiểu.

1.4. Cơ chế gây suy thận cấp trong SRĐHCT:

- Bệnh nhân SRĐHCT dễ bị suy thận cấp thực thể vì sự tan máu ồ ạt với tình trạng thiếu máu và thiếu ôxi cấp diễn gây hoại tử tế bào biểu mô ống thận và rối loạn bài tiết, hấp thu ở ống thận; mặt khác thiếu máu cấp gây phản xạ co thắt huyết quản và rối loạn huyết động giảm lọc trong cầu thận; cả hai loại tổn thương ở ống thận và cầu thận đều dẫn đến suy thận cấp (thiểu hoặc vô niệu). Trong đó thiếu máu, thiếu ôxi ống thận là chủ yếu.

- Chất lắng đọng trong ống thận (huyết cầu tố, tế bào biểu mô ống thận) có thể gây tắc bít ống thận, ngăn cản sự bài tiết nước tiểu, tuy nhiên hiện tượng bít tắc này chỉ là yếu tố phụ, thứ phát, không cơ bản.

Ngoài ra, SRĐHCT trong 1 - 2 ngày đầu có thể biểu hiện suy thận cấp chức năng do mất nước (vì nôn, mồ hôi nhiều...).

1.5. Tổn thương giải phẫu trong SRĐHCT: ngoài những tổn thương của bệnh sốt rét, SRĐHCT có một số đặc điểm nổi lên ở thận, lách và gan:

- *Thận:* thường to và mầu nâu đen, có khi xanh sẫm nếu da vàng đậm. Tế bào biểu mô ống phì đại và thoái hoá, ống thận có chỗ bít tắc bởi những trụ huyết cầu tố và tế bào biểu mô hoại tử. Cầu thận bị tổn thương chủ yếu là thiếu máu, phì đại và tăng sinh tế bào, màng nền có thể bị rách.

- *Lách và gan:* đều to hơn bình thường. Gan xung huyết và có tăng sinh tế bào lưới, nhu mô gan hoại tử ở vùng trung tâm tiểu thuỳ, ứ mật trong các vi quản mật và túi mật với đậm độ cao.

2. Dịch tễ

SRĐHCT phân bố chủ yếu ở vùng nhiệt đới, vùng có sốt rét P.falciparum lưu hành nặng. Từ 1970 trở lại đây có xu hướng xuất hiện ở những địa bàn sốt rét nặng và kháng thuốc mạnh.

Ở Việt Nam, SRĐHCT phát sinh nhiều hơn trong thời gian chiến tranh (từ 1965 - 1972), nhất là bộ đội ở những chiến trường và vào những thời điểm cường độ lao động chiến đấu cao, sinh hoạt khó khăn, tỉ lệ SRĐHCT/quân số từ 0,03% - 0,3%, tỉ lệ SRĐHCT/SR từ 0,14% - 0,5%, tuỳ theo từng vùng.

Ở những địa bàn sốt rét lưu hành quanh năm, SRĐHCT có quanh năm, nhưng đầu và cuối mùa mưa vào lúc thời tiết lạnh có nhiều hơn mùa khô.

Điều kiện thuận lợi để SRĐHCT phát sinh phát triển: do cường độ lao động căng thẳng ở vùng sốt rét lưu hành nặng, có tỉ lệ nhiễm P.falciparum cao, có mật độ muỗi truyền bệnh cao và hoạt động ngoài trời như A.dyrus, có kí sinh trùng P.falciparum kháng thuốc nặng. Những người mới ở vùng lành vào thẳng vùng sốt rét nặng trong cơ thể chưa hình thành miễn dịch, cũng dễ chuyển thành SRĐHCT. Những bệnh nhân sốt rét dai dẳng (SRDD) có tái nhiễm hoặc tái phát, sốt đi sốt lại nhiều lần, nhất là SRDD độ II (tái diễn hàng tháng) và độ III (tái diễn hàng tuần), và những bệnh nhân sốt rét suy kiệt (SRSK) không được điều trị, nuôi dưỡng tốt, vẫn tham gia lao động, mang vác, hành quân v.v... đều dễ bị SRĐHCT. Những bệnh nhân sốt rét dùng thuốc sốt rét (chủ yếu là quinin) không đủ liều và không đúng, thất thường "ngày đực ngày cái", những người đã có tiền sử SRĐHCT 1 - 2 lần, cũng là những đối tượng dễ chuyển thành SRĐHCT. Ngoài ra, những đối tượng dễ bị SRĐHCT còn là: bệnh nhân sốt rét giảm men G6PD; Bệnh nhân sốt rét bị suy gan do viêm gan mãn, xơ gan v.v..;. bệnh nhân bị sốt rét trong điều kiện gặp lạnh, lao động mệt mỏi.

3. Lâm sàng

3.1. Khởi phát: thường là đột ngột, bệnh nhân lên cơn rét run, sốt cao, nhức đầu; đau ngang lưng và dọc sống lưng, thường nôn nhiều ra dịch xanh - vàng hoặc nôn khan; da niêm mạc nhợt xanh nhanh chóng, có khi vàng da và mắt từ sớm; nước tiểu nâu sẫm như nước cà phê hoặc nước vối đặc; bệnh nhân thường vật vã, hốt hoảng vì thiếu ôxi cấp.

3.2. Toàn phát: gồm những triệu chứng chủ yếu sau:

- Sốt thành cơn, nôn, đau lưng.
- Vàng da tan huyết.
- Đái ra huyết cầu tố.
- Thiếu máu và thiếu ôxi cấp diễn.
- Bệnh nhân có cơn sốt cao kèm theo rét run. Mỗi cơn rét run và sốt thường đi đôi với một cơn tan huyết. Tiếp tục nôn ra dịch dạ dày lẫn mật mầu xanh vàng, ra nhiều mồ hôi, nhanh chóng mất nước và rối loạn điện giải.

Vàng da và niêm mạc xuất hiện từ cuối ngày đầu. Sau mỗi cơn sốt và rét, màu vàng lại tăng, trở thành vàng đậm. Cũng có trường hợp vàng không rõ (khi huyết tán nhẹ hoặc da bệnh nhân màu nâu).

Nước tiểu có huyết cầu tố: lúc đầu thường đỏ nâu, về sau chuyển thành màu đen giống nước cà phê đặc hoặc nước vối đặc do oxyhemoglobin chuyển thành methemoglobin.

Thiếu máu, thiếu ôxi cấp diễn: do tan máu cấp và ồ ạt nên bệnh nhân có những triệu chứng thiếu máu thiếu ôxi cấp như da niêm mạc xanh nhợt, hay hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, mạch nhanh, huyết áp dao động, thở gấp, đôi khi tức ngực, bứt rứt luôn trăn trở trên giường, vật vã, vẻ lo âu hốt hoảng.

3.3. Xét nghiệm:

- *Kí sinh trùng sốt rét:* trước cơn tan máu có thể thấy KSTSR ở 75% trường hợp, nhưng sau cơn tỉ lệ này chỉ còn 1/4 - 1/3 trường hợp, vì nhiều hồng cầu mang KST đã bị tan vỡ.

- *Máu:* thiếu máu nhanh và nặng, trong ngày đầu hồng cầu có thể tụt xuống 1 - 2 triệu/ml hoặc thấp hơn, huyết cầu tố cũng giảm. Sau khi hết cơn huyết tán, máu phục hồi nhanh với những dấu hiệu tái sinh như: xuất hiện hồng cầu non, có chấm kiềm, hồng cầu lưới tăng. Trong trường hợp mất nước trụy mạch, có thể có máu cô, huyết cầu tố và hồng cầu tăng giả tạo. Bạch cầu thường tăng, trung bình khoảng 15.000/mm^3, có khi tới 40 - 50.000/mm^3 hoặc hơn, công thức chuyển trái rõ.

- *Nước tiểu:* protein niệu thường cao 4 - 5g/l; urê và Cl- niệu giảm do suy ống thận; có nhiều sắc tố hồng cầu như oxyhemoglobin nhất là methemoglobin và sắc tố mật như urobilin.

- Những xét nghiệm khác: tăng nhiều bilirubin gián tiếp trong máu, sắt huyết thanh tăng tới 200 - 300g/%, urê huyết bao giờ cũng cao từ 16 - 80mmol/lít, thường rất cao khi đã có suy thận cấp thực thể, kali thường cao khi đái ít và suy thận cấp thực thể. Thông thường có toan huyết với pH thấp, dự trữ kiềm thấp khoảng 40 - 30mmol/lít. Men SGOT và SGPT cao ở một số trường hợp nặng, khi có cả bilirubin gián tiếp và trực tiếp cao, nhưng men SGOT thường cao hơn SGPT.

3.4. Diễn biến:

Trường hợp tiến triển tốt: dứt cơn sốt nhanh, cơn tan máu chỉ 1 - 2 lần rồi hết, nước tiểu nhạt dần, trở về bình thường từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 10, sắc tố hồng cầu (hemoglobin) và sắc tố mật (bilirubin, urobilin) giảm dần, vàng da nhạt dần song song

với giảm bilirubin máu, hồng cầu tăng lên, urê máu cũng dần trở về bình thường. Quá trình phục hồi mất khoảng một tháng.

Trường hợp tiến triển xấu: các cơn sốt tiếp tục hàng ngày kèm theo rét run, các cơn tan huyết tái diễn hàng ngày vào lúc cơn sốt, vàng da ngày một tăng đậm, hồng cầu tụt dần, nước tiểu tiếp tục màu nâu đen, số lượng giảm dần từ 200 - 400ml xuống 40 -50ml trong 24 giờ, thậm chí có những ngày vô niệu hoàn toàn, urê máu tăng cao, bệnh nhân chuyển vào suy thận cấp thực thể, K^+ trong máu tăng, nhiễm acid chuyển hoá xuất hiện, tinh thần bệnh nhân u ám, thậm chí hôn mê. Cũng có trường hợp bệnh nhân suy tuần hoàn cấp, hoặc suy gan cấp, hoặc chuyển sang một hội chứng não cấp do thiếu oxi não.

4. Biến chứng, tiên lượng, tử vong

4.1.Biến chứng: rối loạn và tổn thương cơ bản nhất của SRĐHCT là một tình trạng tan máu cấp diễn dẫn tới thiếu ôxi các phủ tạng như thận, não, gan, tim. Có 4 loại biến chứng:

- *Suy thận cấp:* là biến chứng phổ biến và nguy hiểm nhất, có thể xuất hiện sớm từ đầu, thường là suy thận cấp chức năng do thiếu hụt nước, với hematocrit cao, đái ít, nhưng độ thanh thải urê, creatinin, Na^+ vẫn bình thường; loại này thường nhẹ. Từ ngày thứ 4 trở đi, suy thận cấp nhiều khả năng là thực thể do hoại tử ống thận: thiểu vô niệu khoảng 30 - 100ml/24 giờ, urê máu tăng > 7,3 mmol, urê niệu thấp hơn bình thường (<250mmol/24 giờ), độ thải creatinin giảm, K^+ tăng hơn 5mmol/l. Bệnh nhân chuyển dần vào tình trạng nhiễm toan chuyển hoá (thở kiểu Kussmaul, Cheyne - Stokes), nhiễm độc urê (phân có máu, đồng tử nhỏ, nôn oẹ, u ám, hôn mê), tăng K^+ huyết (bụng chướng, liệt ruột, huyết áp thấp, điện tim có sóng T cao nhọn đối xứng, QRS rộng, mất P...), đe dọa ngừng tim.

- *Trụy tim mạch, suy tuần hoàn:* huyết áp tụt và mạch nhanh cũng là một biến chứng hay gặp nhưng có 2 căn nguyên với tiên lượng khác nhau.

+ Loại nhẹ: do cơn tan huyết gây giảm áp lực keo (sốc tan huyết) hoặc do mất nước và muối (nôn, mồ hôi, ỉa lỏng); loại này thường xuất hiện sớm, chiếm khoảng 19 - 20%.

+ Loại nặng hơn: thường là loại huyết áp tụt vào giai đoạn muộn do suy thận cấp thực thể và tăng K^+ trong máu, hoặc do suy cơ tim vì thiếu ôxi cơ tim, chiếm khoảng 8%, có trường hợp ngừng tim đột ngột do tăng K^+ máu.

- *Rối loạn ý thức, hội chứng não cấp:* một số bệnh nhân SRĐHCT (14%) đi dần vào tình trạng lơ mơ, u ám, nói lảm nhảm, thậm chí hôn mê co giật do một trong hai căn nguyên sau: do tan huyết dữ dội gây thiếu ôxi não (8,4%), hoặc do là một hôn mê tăng urê huyết (5,6%). Chú ý: có một số trường hợp SRAT thể não bắt đầu bằng hôn mê co giật, về sau chuyển thành ĐHCT, đây là một thể SRAT kết hợp thể não với thể đái ra huyết cầu tố.

- *Biến chứng ở gan mật:* lẻ tẻ có một vài bệnh nhân SRĐHCT tuy đã hết sốt, dứt cơn tan huyết, nước tiểu đã hết huyết cầu tố, nhưng tình trạng xấu dần, vàng da ngày một tăng, bilirubin máu tiếp tục cao - men SGOT và SGPT tăng cao, bệnh nhân có bệnh cảnh một suy gan cấp do hoại tử nhu mô gan cấp diễn, hoặc bệnh cảnh một tắc mật vì sạn sỏi mật với túi mật có khi căng.

4.2. Tiên lượng: SRĐHCT là một bệnh nặng, nhưng cũng có những trường hợp nhẹ tự đi tới bệnh viện. Loại SRĐHCT "tự phát" phát sinh phát triển từ căn bệnh sốt rét diễn biến thường nặng hơn so với loại SRĐHCT do nguyên nhân thuốc sốt rét.

Để tiên lượng sớm, cần đánh giá ngay trong giai đoạn đầu sự đáp ứng thích nghi của bệnh nhân trước tình trạng thiếu ôxi cấp

diễn có khó khăn hay dễ dàng, biểu hiện ở trạng thái thần kinh, mạch, huyết áp, thở không bình thường:

Tình trạng vật vã, xao xuyến, mạch nhanh nhỏ, thở gấp, huyết áp không ổn định và dao động là một biểu hiện tiên lượng nặng. Ngược lại, mạch, huyết áp, thở ổn định và trạng thái bình thản của bệnh nhân là biểu hiện thích nghi không khó khăn, tiên lượng đỡ hơn. Những dấu hiệu vừa nêu là những căn cứ tiên lượng sớm (bảng 12).

Số lượng hồng cầu cũng có ý nghĩa tiên lượng, nhưng khoảng cách tụt hồng cầu nhiều hay ít so với lúc trước khi phát bệnh có giá trị tiên lượng quan trọng hơn (bảng 12).

Cơn sốt rét và cơn tan máu nhắc lại hàng ngày là một dấu hiệu nặng.

Nôn và vã mồ hôi nhiều cũng là những dấu hiệu có nguy cơ nặng.

Số lượng nước tiểu dưới 20ml/1 giờ, urê và creatinin máu tăng dần, urê niệu và Na^+ niệu thấp dưới bình thường, K^+ máu tăng... là những biểu hiện bệnh nhân đã chuyển vào suy thận cấp thực thể, tiên lượng nặng. Nhưng nếu chờ tới lúc thiểu niệu mới tiên lượng thì thường muộn (bảng 12).

Dấu hiệu tiên lượng sớm: 1-2-3: dấu hiệu 4: khoảng cách tụt HC có giá trị hơn số lượng; dấu hiệu tiên lượng muộn: 5-6-7.

*Bảng 12 - **Phân loại SRĐHCT theo tiên lượng.***

Dấu hiệu	Vừa	Nặng	Rất nặng
1- Tâm thần kinh	ổn định	Xao xuyến, vật vã, lo âu, hốt hoảng	U ám hoàng hôn
2- Hô hấp, tuần hoàn	ổn định	Mạch nhanh 100l/phút thở hơi gấp, HA giao động	Mạch > 100/phút, nhỏ, thở, nhanh nông, HA tụt

3- Tiêu hoá	Không nôn, nôn ít	Nôn vừa	Nôn nhiều, ỉa lỏng, bụng trướng, nấc
4- Máu	Hồng cầu 2T - 3T	Hồng cầu 1 -2T; khoảng cách tụt HC lớn	HC<1T; khoảng cách tụt HC lớn
5- Nước tiểu	500-1000ml/24 giờ, nâu nhạt	<500ml/24 giờ, nâu sẫm	<100ml/24 giờ, nâu đen
6- Cơn sốt và cơn huyết tán	Cơn sốt 38°C, Rét nhẹ, 1-2 cơn huyết tán	Sốt cao 39 - 40°C Rét run 3 - 4 cơn huyết tán	Sốt cao 39 - 40°C Rét run nhiều, từ 5 cơn huyết tán trở lên
7- Vàng da Bilirubin máu urê máu	Nhẹ ≤ 85 mol/lít 7 - 17 mmol/lít	Vừa > 85 - 170 mol/lít >17- 50mmol/lít	Đậm >170 mol/lít >50 mmol/lít

4.3. Tử vong: tử vong vì SRĐHCT trung bình là 10 -15%. Nguyên nhân trực tiếp gây tử vong thường là:

Suy thận cấp dẫn tới đạm huyết cao, K^+ máu cao và ngừng tim.

Hôn mê, co giật do thiếu ôxi não hoặc do đạm huyết cao, suy thở.

Trụy tim mạch, tụt huyết áp do rối loạn nước điện giải, sốc "tan huyết", hoặc do suy cơ tim vì thiếu ôxi, hay tăng K^+ máu. Suy thận cấp là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất.

5. Chẩn đoán sốt rét đái huyết cầu tố

Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời SRĐHCT sẽ giảm được biến chứng suy thận cấp và hạn chế tử vong.

5.1. Phát hiện sớm SRĐHCT dựa vào các biểu hiện:

- Bệnh nhân sốt rét, đang sốt vừa bỗng nhiên sốt cao vọt; trước chỉ có cơn rét nhẹ, đột nhiên có cơn rét run dữ dội.

- Nôn rất nhiều ra "mật xanh, mật vàng".

- Đau ngang lưng, đau dọc sống lưng, đau hai bên hạ sườn.

- Da niêm mạc xanh nhợt rất nhanh, xuất hiện ánh vàng ở mắt.

- Bứt rứt vật vã, trăn trở trên giường, choáng váng chóng mặt, xao xuyến hốt hoảng khác mọi ngày.

- Tiểu tiện thấy nóng buốt quy đầu (ở một số bệnh nhân).

Khi gặp những dấu hiệu nghi ngờ trên cần quan sát ngay nước tiểu, kiểm tra HCT niệu.

5.2. Chẩn đoán quyết định SRĐHCT:

Triệu chứng chủ yếu:

+ Có những triệu chứng của sốt rét.

+ Nước tiểu màu cà phê - nước vối, Meyer (+) (có HCT niệu).

+ Hồng cầu tụt nhanh.

+ Da niêm mạc vàng.

+ Có kí sinh trùng sốt rét trong máu, khi cơn huyết tán đã xảy ra KSTSR chỉ còn gặp ở 1/3 đến 1/4 trường hợp.

- Triệu chứng thứ yếu:

+ Bệnh nhân bứt rứt, vật vã, trằn trọc, choáng váng, chóng mặt.

+ Nôn khan, nôn mật xanh mật vàng.

+ Đau ngang lưng, đau dọc sống lưng.

+ Gan lách sưng, đau tức.

- Mạch nhanh, huyết áp dao động, tức ngực khó thở ở một số bệnh nhân.

5.3. Chẩn đoán phân biệt: phân biệt SRĐHCT (Meyer +) với: đái ra máu (trong sỏi, ung thư, lao đường tiết niệu, trong Dengue có xuất huyết đường niệu); nước tiểu có nhiều sắc tố mật (trong viêm gan virus, Leptospirosis vàng da xuất huyết, viêm nhiễm đường mật...); nước tiểu có myoglobin (trong vùi lấp, bỏng nặng, viêm cơ, đái ra myoglobin).

Ngoài ra cần phân biệt SRĐHCT với một số bệnh và hội chứng khác như: nhiễm khuẩn huyết có biến chứng tan máu đái ra HCT (do tụ cầu tan máu, do vi khuẩn kị khí); nhiễm độc do nọc rắn, hoá chất; hội chứng đái ra HCT do truyền nhầm nhóm máu, do dùng phải loại thực phẩm hoặc thuốc ôxi hoá mạnh có thể gây huỷ hồng cầu ở những cơ thể thiếu men G6PD.

6. Dự phòng và điều trị sốt rét đái huyết cầu tố

6.1. Biện pháp ngăn ngừa SRĐHCT

- *Thực hiện các biện pháp phòng chống sốt rét thật tốt*: chú ý đặc biệt những vùng sốt rét nặng, thời gian dịch sốt rét phát triển, những quần thể và cá thể có nguy cơ cao như: từ vùng lành mới vào vùng sốt rét, bị sốt rét trong khi lao động với cường độ cao, dưới mưa lạnh, bị sốt rét ở lứa tuổi thanh niên, cơ thể yếu, bị sốt rét khi có bệnh mãn tính ở gan thận, đã mắc SRĐHCT trong tiền sử, với người đã có tiền sử SRĐHCT, tốt nhất là tránh vùng sốt rét lưu hành.

- *Điều trị có chất lượng bệnh nhân sốt rét*: chú ý đặc biệt những bệnh nhân sốt rét đang ở giai đoạn sơ nhiễm (6 tháng đầu) và bệnh nhân sốt rét dai dẳng, thận trọng với những thuốc sốt rét ôxi hoá mạnh dễ gây tai biến huyết tán ở người thiếu men G6PD như sulfon, sulfonamid, quinin, primaquin... không lạm dụng quinin.

- *Quản lý bệnh nhân sốt rét tốt:* tránh để bệnh nhân đang sốt rét hoặc vừa mới cắt sốt phải tham gia lao động nặng, mang vác, đi bộ đường dài.

- *Phổ biến rộng rãi cho mọi người biết tự phát hiện sớm sốt rét và SRĐHCT* đồng thời biết tự dùng thuốc sốt rét đúng quy cách khi bị bệnh.

6.2. Điều trị SRĐHCT

- Điều trị đặc hiệu:

Về nguyên tắc: nếu đái ra HCT do chính quá trình sốt rét tự nó gây ra thì phải dùng loại thuốc sốt rét có hiệu lực cao. Nếu đái ra HCT do thuốc là nguyên nhân trực tiếp thì phải ngừng ngay loại thuốc gây huyết tán cấp. Trong thực tế thường khó có điều kiện xác định căn nguyên, do đó hướng xử trí là:

Ngừng loại thuốc sốt rét bệnh nhân đang dùng khi bị đái HCT và chuyển sang thuốc khác.

Nếu bệnh nhân đang dùng quinin bị đái HCT: chuyển sang dùng artemisinin uống hoặc artesunat tiêm tĩnh mạch.

Nếu bệnh nhân đang dùng một thuốc khác (không phải quinin) rồi bị đái HCT: chuyển sang dùng artemisinin, artesunat, hoặc quinin nếu cần.

Nếu bệnh nhân chưa kịp dùng thuốc sốt rét đã bị ĐHCT: điều trị SRĐHCT bằng artemisinin, artesunat.

Nếu bệnh nhân đã có tiền sử đái HCT sau quinin: tránh dùng quinin.

- Liều lượng và cách dùng một số thuốc sốt rét trong SRĐHCT:

Artemisinin viên 0,25g uống: dùng 10 - 20mg/kg cân nặng trong 24 giờ, trung bình 2 - 4 viên một ngày, cách 6 - 8 giờ một viên, tổng liều cả đợt 4g trong 7ngày.

Artesunat tiêm tĩnh mạch: dùng liều đầu tiên khoảng 200mg, 24 giờ sau 100mg, tiếp tục mỗi ngày 100mg cho đủ 7 ngày.

Quinin chlorhydrat tiêm bắp thịt hoặc truyền tĩnh mạch: liều trung bình 30mg/kg/24 giờ, chia 3 lần cách nhau 8 giờ, cả đợt 7 - 10 ngày.

Trường hợp bệnh nhân đã có suy thận cấp, giảm bớt liều quinin hoặc chuyển dùng thuốc khác.

- *Điều trị cơ chế và triệu chứng:*

Tập trung vào cắt cơn tan huyết, xử trí thiếu ôxi máu, điều chỉnh rối loạn nước và điện giải, ngăn ngừa và xử trí suy thận cấp.

+ Cắt cơn tan huyết: dùng corticoid để chống dị ứng quá mẫn, dùng liều hơi cao, đợt ngắn, depersolon 90mg/24 giờ, hoặc soludecadron (dexamethason) 16mg/24 giờ. Trường hợp SRĐHCT nhẹ, có thể dùng thuốc kháng histamin.

+Xử trí thiếu máu, thiếu ôxi: cần thực hiện sớm để ngăn ngừa suy thận cấp thực thể. Tốt nhất dùng hồng cầu bỏ huyết tương, nếu không thì truyền máu toàn phần cùng nhóm, lấy máu tươi tại chỗ, mỗi lần truyền trung bình 200ml để bổ sung hồng cầu tan vỡ. Ngoài ra cho bệnh nhân thở ôxi ngắt quãng.

+ Điều trị rối loạn nước và điện giải: từ những ngày đầu bệnh nhân SRĐHCT thường đái ít, huyết áp hơi thấp do mất nước điện giải, và chỉ là suy thận cấp chức năng, cần được bổ sung đủ dịch thể và điện giải.

Dùng glucose 20%, 10%, 5% và natri clorua 0,9% để bù nước; bổ sung Na^+ và Cl^- khi bệnh nhân nôn và vã mồ hôi nhiều, tuyệt đối không dùng lasix khi mới thấy bệnh nhân đái ít do thiếu nước và chưa bù được dịch.

+ Xử trí suy thận cấp thực thể: bệnh nhân SRĐHCT nếu không cắt cơn huyết tán nhanh, không bổ sung máu sớm, không truyền dịch đầy đủ khi mới chỉ là suy thận cấp chức năng do thiếu nước, không duy trì huyết áp ổn định, thì từ ngày 6 - 7 trở đi dễ bị biến chứng suy thận cấp thực thể do hoại tử ống thận.

• Xác định suy thận cấp thực thể: khi bệnh nhân đái ít (< 500ml/24 giờ) làm test lasix: truyền một lít thanh huyết mặn và

ngọt đẳng, sau đó tiêm lasix 40 - 80mg, và đo lượng nước tiểu trong 8 - 12 giờ tiếp theo. Nếu số lượng nước tiểu trong 8 - 12 giờ tiếp theo vẫn dưới 200ml, có nhiều khả năng bệnh nhân đã bị suy thận cấp thực thể.

- Tiêu chuẩn xác định suy thận cấp thực thể: urê niệu thấp dưới bình thường (<15g/24 giờ hoặc <250 - 500mmol/24 giờ). Na^+ niệu lớn hơn hoặc bằng 30 - 50mmol/lit. Tỉ trọng nước tiểu nhỏ hơn hoặc bằng 1010. Nghiệm pháp lasix không đáp ứng. Suy thận cấp thực thể dễ có biến chứng như: tăng K^+ huyết nhiễm độc cơ tim, loạn nhịp tim, ngừng tim, nhiễm toan chuyển hoá, thậm chí nhiễm độc nước - thừa nước gây phù phổi cấp nếu truyền dịch quá mức.

- Phác đồ xử trí suy thận cấp thực thể:

Lượng dịch truyền trong 24 giờ phải thận trọng, tính theo công thức: lượng nước tiểu + chất nôn + phân + mồ hôi + lượng nước mất do sốt cao và thở nhanh + 500ml; bổ sung điện giải phải dựa vào điện giải đồ; nói chung hạn chế nước, muối và ăn những quả có nhiều K^+. Khi nôn và ỉa chảy mất nhiều Na^+ và Cl^-, cần bổ sung natriclorua bằng dung dịch mặn ưu trương 3 - 5%. Trong quá trình truyền dịch cần theo dõi huyết áp tĩnh mạch trung tâm, hematocrit, tĩnh mạch cổ, diện đục gan và thường xuyên nghe hai nền phổi... để ngăn ngừa phù phổi cấp.

+ Điều trị nhiễm K^+ và điều chỉnh nhiễm toan: bổ sung Ca^{++} bằng calci gluconat 10% hoặc calci chlorure 10% tuỳ theo trường hợp. Truyền dung dịch glucose 30% + insulin + natribicarbonat ($NaHCO_3$) 7,5%, hạn chế quá trình dị hoá protid bằng chế độ ăn chủ yếu là glucid, dung dịch ngọt ưu, và thuốc đồng hoá đạm như nerobol, durabolin; dùng vitamin B_1, B_2, B_{12}, C.

+ Chỉ định thẩm phân máu, hoặc thẩm phân phúc mạc: cần làm sớm, khi urê máu trên 35mmol/lít, creatinin máu 200mmol/lít, K^+ 5,5mmol/lít trở lên, dự trữ kiềm (CO_3H^-) ≤16mmol/lít.

7. Tiêu chuẩn ra viện

- Hết sốt, kí sinh trùng sốt rét (-).
- Hết thiểu vô niệu; huyết cầu tố niệu (-).
- Chức năng thận: hồi phục.
- Hồng cầu > 3 triệu trở lên.

CHƯƠNG XII

PHÒNG NGỪA SỐT RÉT ÁC TÍNH

1. Cần giảm sốt rét ác tính:

Sốt rét ác tính là nguy cơ tử vong chủ yếu ở sốt rét: năm 1991 SRAT phát triển mạnh, chỉ số sốt rét ác tính trên 10 vạn dân là 31 (tính chung cả miền Bắc) và 72 (trong vùng lưu hành sốt rét) tỉ lệ chuyển từ sốt rét thông thường sang sốt rét ác tính rất cao, trung bình là 2,4% ở miền Bắc và 2,6% ở miền Nam, có vùng ≥ 5,1% (Bùi Đại và cộng sự. KY 01.02.1995).

Muốn giảm số chết vì sốt rét ác tính có hai nhiệm vụ:

a. Cần giảm tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính (% chết vì sốt rét ác tính/sốt rét ác tính) bằng biện pháp nâng cao chất lượng cấp cứu điều trị sốt rét ác tính tại các tuyến.

b. Giảm số bệnh nhân sốt rét ác tính, tức là giảm tỉ lệ chuyển đổi sốt rét thành sốt rét ác tính (% sốt rét ác tính/sốt rét) bằng các biện pháp phòng ngừa sốt rét ác tính.

Thực tế bảng 13 hình 14, 15 đã cho thấy tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính tại các cơ sở điều trị Miền Bắc từ 32,9% năm 1985 mặc dù đã giảm dần qua các năm xuống 27,4% - 20% - 22,4% - 21,3% - 18,6% và 11,9% (từ năm 1986 -1987 - 1988 - 1989 - 1990 - 1991) *(xem hình 15)*, nhưng số chết vì sốt rét ác tính hàng năm vẫn tăng dần 184 - 151 - 627 - 587 - 695 - 686 và 1141 (9 tháng đầu năm 1991), gấp 6 lần so với năm 1985 *(hình 14)*. Sở dĩ

vậy vì số lượng sốt rét ác tính gia tăng nhanh chóng từ 558 (1985) và 551 (1986) đã tăng lên 3100 - 2616 - 3249 - 3650 và 9532 trong 9 tháng đầu năm 1991 (gấp 17 lần so với năm 1985) (*bảng 13*). Như vậy muốn giảm số chết do sốt rét ác tính, ngoài việc giảm tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính tại các cơ sở điều trị, còn phải giảm chỉ số mắc sốt rét (số sốt rét/10 vạn dân) tại các tuyến, đặc biệt phải quan tâm tới phòng ngừa sốt rét ác tính, giảm chỉ số chuyển đổi sốt rét thành sốt rét ác tính.

Tóm lại: từ 1985 - 1991 tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính trong các cơ sở điều trị đã giảm, nhưng số chết vì sốt rét ác tính vẫn tăng. Bởi vì số bệnh nhân sốt rét ác tính tăng.

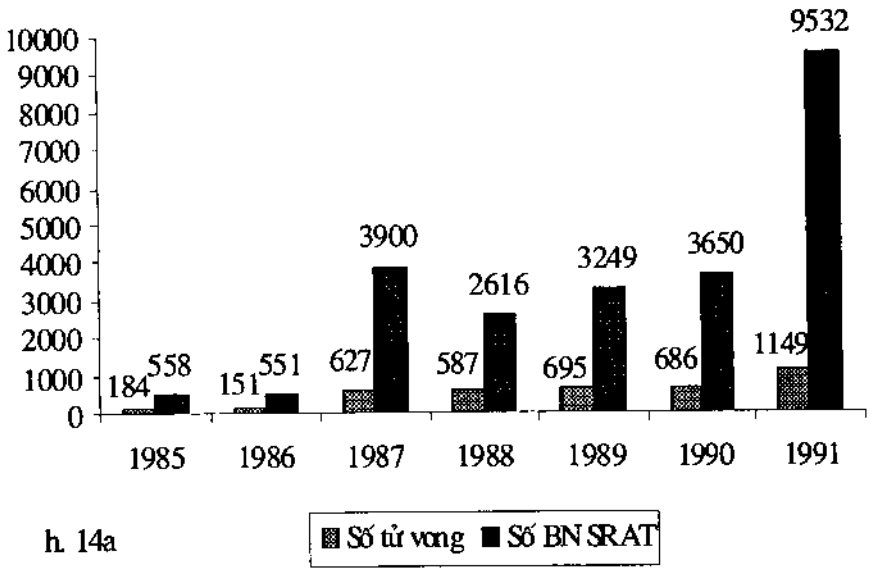
Hơn nữa tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính trong cấp cứu và điều trị trong các bệnh viện trên cả nước (qua kinh nghiệm) chỉ giảm xuống một mức độ nhất định: trong thời kì đầu1985 - 1991, tử vong vì sốt rét ác tính đã giảm nhanh từ 32,9% xuống 11,9%, do nhiều yếu tố (mạng lưới thu dung điều trị củng cố, phát hiện và cấp cứu sớm, chất lượng trình độ chuyên môn được nâng cao) (*bảng 1*). Sang giai đoạn 1992 - 1999, tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính tại các bệnh viện giảm chậm, diễn biến qua các năm như: 10,9% - 6,8% - 7,4% - 8,2% - 9,2% - 9,9% - 12,6% - 12,5% xê dịch không đáng kể giữa 7% và 11% (*bảng 16*). Tuy vậy, trong giai đoạn này mặc dù tỉ lệ tử vong vì sốt rét ác tính không giảm nữa, nhưng tổng số chết vì sốt rét ác tính vẫn giảm hàng năm là do tổng số sốt rét ác tính giảm dần (*bảng 1*). Thực tế này càng nói lên vai trò quan trọng của các biện pháp dự phòng sốt rét ác tính, ngăn ngừa không để sốt rét thường chuyển thành ác tính và giảm tỉ lệ chuyển đổi sốt rét thành sốt rét ác tính.

*Bảng 13 - **Biến động SRAT và tử vong ở Miền Bắc từ 1985 đến 1991***

Năm	% Tử vong vì SRAT	Số ca chết vì SRAT	Số BN SRAT
1985	32,9	184	558
1986	27,4	151	551
1987	20,0	627	3100
1988	22,4	587	2616
1989	21,3	695	3249
1990	18,6	686	3650
1991	11,9 (Giảm 2,7 lần so với 1985)	1141 (9 tháng) (Tăng 6 lần so với 1985)	9532 (9 tháng) (Tăng 17 lần so với 1985)

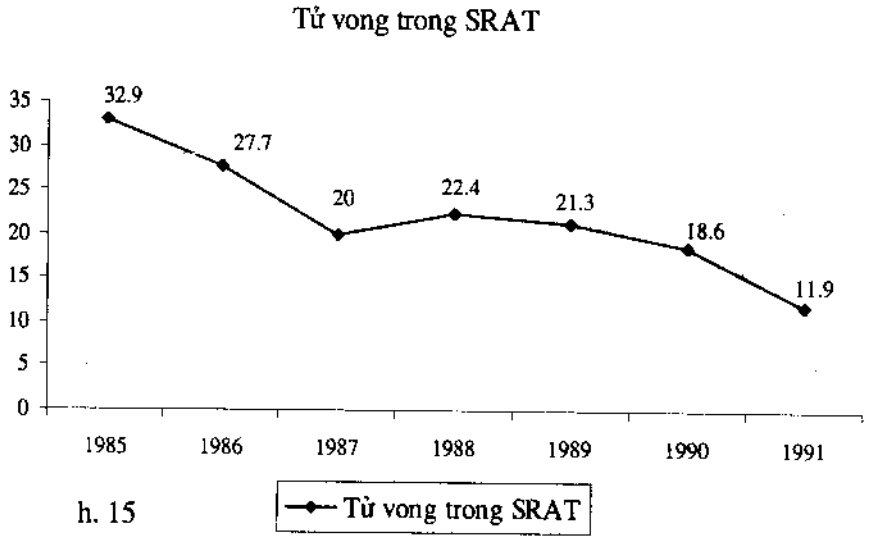
(Bùi Đại và cộng sự - Công trình KY 01-02;1991 - 1995)

*Hình 14: **SRAT và tử vong ở Miền Bắc Việt Nam tăng dần (số bệnh nhân SRAT và số tử vong) từ 1985 đến 1991***



h. 14a

Hình 15. Tỉ lệ tử vong vì SRAT tại cơ sở điều trị ở miền Bắc giảm dần từ năm 1985 - 1991



h. 15

Nhận xét bảng 13 và hình 14, hình 15:

Từ 1985 - 1991: tỉ lệ tử vong do SRAT giảm từ 32,9% xuống 11,9% *(hình 15)*, nói lên chất lượng cấp cứu và điều trị có tiến bộ. Tuy nhiên số lượng ca chết vì SRAT vẫn tăng dần: từ 184 năm 1985 tăng lên 1141 (9 tháng đầu năm 1991 - tăng 6 lần) *(hình 14)*.

Nguyên nhân vì số bệnh nhân SRAT hàng năm tăng nhanh: từ 558 bệnh nhân năm 1985 tăng lên 9532 (9 tháng đầu năm 1991, tăng 17 lần). Năm 1991 là năm SRAT phát triển mạnh *(hình 14)*.

Vì vậy, muốn giảm chết vì sốt rét, cơ bản phải giảm sốt rét và đặc biệt phải giảm SRAT, ngăn ngừa không để sốt rét thông thường chuyển thành SRAT, tức là phải giảm chỉ số chuyển đổi.

2. Biện pháp giảm số bệnh nhân sốt rét ác tính (ngăn ngừa sốt rét ác tính)

Để giảm số lượng bệnh nhân sốt rét ác tính cần phải: tích cực phòng chống sốt rét để giảm chỉ số mắc bệnh sốt rét, và ngăn

Để giảm số lượng bệnh nhân sốt rét ác tính cần phải: tích cực phòng chống sốt rét để giảm chỉ số mắc bệnh sốt rét, và ngăn ngừa không để sốt rét thông thường chuyển thành sốt rét ác tính; phải thực hiện các biện pháp dự phòng sốt rét ác tính để giảm tỉ lệ chuyển đổi sốt rét thông thường thành sốt rét ác tính.

Biện pháp phòng ngừa sốt rét ác tính bao gồm:

Nắm được các quy luật phát sinh phát triển sốt rét ác tính (đặc điểm dịch tễ sốt rét ác tính) để biết đối phó.

Biết các yếu tố nguy cơ của sốt rét ác tính để hạn chế chúng và theo dõi bệnh nhân trong các tình huống đó.

Nắm được những triệu chứng dự báo sốt rét ác tính (còn gọi là triệu chứng đe dọa, báo động) để điều trị tích cực bệnh nhân từ sớm không để chuyển vào ác tính.

3. Công trình nghiên cứu dịch tễ học SRAT: KY01-02, 1995 đã xác định. Ngoài những quy luật phát sinh chung với SR, SRAT còn có những quy luật phát sinh riêng:

- Sốt rét ác tính phát sinh chủ yếu ở những người mới vào vùng sốt rét được 6 tháng (44% tổng số ca) đến 12 tháng (32%), những trường hợp sốt rét ác tính xuất hiện ở những người đã sống ở vùng sốt rét từ 24 tháng trở lên chiếm 6% tổng số ca sốt rét ác tính.

- Điều tra số sốt rét ác tính trên quân số ở 4 đơn vị bộ đội vào hoạt động ở vùng sốt rét trong thời gian ngắn - dài khác nhau (dưới 1 năm, 1- 2 năm, 3 - 4 năm, ≥5 năm) đối chiếu với đồng bào địa phương cùng lứa tuổi, cũng thấy chỉ số sốt rét ác tính/quân số cao nhất ở tập thể mới vào dưới 1 năm (4%, có khi 8% trong vụ dịch), và chỉ số này giảm dần với thời gian, thấp nhất

ở dân địa phương và những người đã sống trên 5 năm tại vùng sốt rét. Nhận xét này gợi ý vai trò đáp ứng miễn dịch, đồng thời về thực hành y tế cũng chỉ ra những đối tượng trọng tâm trong việc thực hiện biện pháp phòng chống sốt rét ác tính, thời gian và đối tượng cần dùng thuốc điều trị dự phòng, chọn đối tượng để tập trung phun thuốc, dùng thuốc tẩm màn khi không có dư dật thuốc, chọn thời điểm thuận lợi khi đưa các tập thể vào vùng sốt rét lần đầu.

- Sốt rét ác tính dễ phát sinh phát triển trong những điều kiện sinh hoạt và lao động không ổn định như: dân đi nương rẫy, đào vàng và đá quý, bộ đội hành quân dã ngoại, lao động xa cứ, thoát li doanh trại. Những thời gian thoát li thôn bản, nhà cửa, doanh trại, tỉ lệ phát sinh sốt rét ác tính (% sốt rét ác tính/sốt rét) đã tăng lên 1,46% so với 0,64% khi sinh hoạt và lao động bán ổn định (ban ngày ra nương, ra công trường, đêm về ngủ bản, ngủ doanh trại), và 0,4% khi hoàn toàn ổn định (sinh hoạt lao động tại bản, quanh doanh trại). Đã không ít trường hợp sốt rét ác tính xảy ra ở những cán bộ, chiến sĩ dọc đường về phép xa y tế. Từ kết quả trên cho thấy, cần tăng cường những biện pháp phòng chống sốt rét ngoài trời cho đồng bào, bộ đội đi rừng, hành quân, lao động mang vác nặng, đi về phép... Việc huấn luyện để biết tự chẩn đoán bệnh, tự điều trị, cùng với việc trang bị những túi thuốc sốt rét cá nhân, dầu, kem xua diệt muỗi là cần thiết.

- Đáng lưu ý trong số sốt rét ác tính có 8,2% trường hợp chuyển từ sốt rét thường thành sốt rét ác tính ngay trong bệnh viện, mặc dù đã được dùng thuốc sốt rét, hiện tượng này trước những năm 1960 không hề xảy ra. Đây là hậu quả của chẩn đoán phát hiện SR chậm, của hiện tượng kí sinh trùng P.falciparum đa kháng thuốc, đã tác động tới quy luật phát sinh sốt rét ác tính. Do

đó cần phát hiện và điều trị SR thật sớm, sử dụng tốt những phác đồ kháng thuốc, và cũng cần nắm được những triệu chứng dự báo ác tính để kịp thời điều chỉnh phương án điều trị. Phấn đấu giảm tỉ lệ % chuyển vào ác tính trong các cơ sở điều trị là nhiệm vụ của những thầy thuốc điều trị.

- Nếu so sánh xã miền núi với xã trung du (xã Tân Hợp và xã Nam Lộc) cả hai đều ở vùng sốt rét lưu hành, thấy rằng tỉ lệ chuyển thành ác tính (% sốt rét ác tính/sốt rét) ở xã miền núi cao hơn hẳn xã trung du (1,4% so với 0,08%, P< 0,001) điều này cũng dễ hiểu vì ở xã miền núi có nhiều yếu tố nguy cơ chuyển đổi sốt rét ác tính hơn (như mạng lưới y tế thưa, thiếu; đường giao thông từ bản về xã xa xôi, thiếu thông tin liên lạc). Việc phấn đấu giảm tỉ lệ sốt rét ác tính/sốt rét ở vùng rừng núi càng phải đặt ra, trình độ chẩn đoán và điều trị sốt rét và sốt rét ác tính tại những bản làng xa, hẻo lánh, phải đạt mức độ có thể độc lập khi cần thiết. (Lê Văn Sắc, Bùi Đại và cộng sự, KY01-02, 1991 - 1995).

- Biện pháp phun DDT triển khai ở xã Tân Hợp huyện Tân Kì so sánh năm 1991 (năm không phun) với năm 1992 (có phun) cho thấy rõ một điểm là phun DDT chỉ có hiệu lực giảm chỉ số mắc sốt rét (44,1% so với 33%, P < 0,001), nhưng DDT không giảm được chỉ số sốt rét ác tính/sốt rét và chỉ số SRAT/dân (1,16% so với 1,176%, P > 0,05; 0,52% so với 0,54%, P > 0,05). Điều này nói lên, khác với SR sự phát sinh phát triển sốt rét ác tính không phụ thuộc vào DDT, và dịch tễ học sốt rét ác tính với những yếu tố phát sinh phát triển sốt rét ác tính, những nguy cơ sốt rét ác tính là một nội dung không hoàn toàn đồng nhất với dịch tễ học sốt rét và cần được quan tâm nghiên cứu thực hiện (Lê Văn Sắc, Bùi Đại và cộng sự, KY01-02, 1991 - 1995).

+ Nghiên cứu so sánh biện pháp phun deltamethrin + tẩm màn permethrin tại bản Cánh (huyện Kì Sơn) so với biện pháp chỉ tẩm màn permethrin đơn thuần tại bản Hoà Sơn (huyện Kì Sơn), chúng tôi thấy: ở bản Cánh, các chỉ số mật độ muỗi, % nhà nhiễm, % kí sinh trùng và % bệnh nhân sốt rét giảm tương đối rõ từ sau khi can thiệp, so với bản Hòa Sơn; tuy nhiên, tỉ lệ sốt rét ác tính/sốt rét ở bản Cánh vẫn cao hơn bản Hòa Sơn. Điểm này càng nói lên phun thuốc và tẩm màn cũng không có tác động được vào tỉ lệ chuyển đổi sốt rét ác tính/sốt rét, nếu biện pháp ngăn ngừa sốt rét ác tính không được đặt ra (KY01.02, 1991 - 1995).

4. Các yếu tố nguy cơ của sốt rét ác tính

Các yếu tố nguy cơ sốt rét ác tính được nghiên cứu trên 236 bệnh nhân sốt rét ác tính và 549 bệnh nhân sốt rét thường theo phương pháp ca bệnh - đối chứng, và trên 240 bệnh nhân sốt rét ác tính theo phương pháp hồi cứu.

Các yếu tố nguy cơ được xếp vào 4 nhóm:

- Yếu tố địa lý, khí hậu (vùng sốt rét, mùa sốt rét...).

- Yếu tố điều kiện hoàn cảnh sinh hoạt lao động.

- Yếu tố thuộc vào cá thể và quần thể (thời gian ở vùng sốt rét, tiền sử sốt rét, lứa tuổi, thể trạng...).

- Yếu tố can thiệp (phát hiện và điều trị sớm, muộn). Kết quả cho thấy những yếu tố nổi bật là:

+ Sốt rét ác tính dễ phát triển ở những người trong triển sử chưa mắc sốt rét hoặc mới mắc sốt rét từ 1 đến 6 lần (OR = 36, 1, AR% = 97,2%).

+ Những người từ vùng lành mới vào vùng sốt rét dưới 6 tháng dễ mắc sốt rét ác tính hơn so với người ở lâu vùng sốt rét từ 6 - 12 tháng trở lên (OR = 5,4; AR = 81,7%). Do vậy người vùng đồng bằng dễ bị sốt rét ác tính hơn người dân tộc vùng rừng núi (OR = 15,3; AR% = 93,4).

+ Lứa tuổi thanh niên (16 - 30 tuổi) dễ bị sốt rét ác tính hơn so với các lứa tuổi khác (OR = 3,92; AR % = 74).

+ Mắc sốt rét khi đang lao động nặng dễ chuyển thành ác tính hơn so với lao động nhẹ (OR = 3,6 ; AR % = 72,6).

+ Mắc sốt rét khi đang ở dọc đường, xa trung tâm y tế (vận chuyển, mang vác, làm đường, về phép, trinh sát, mắc đường dây thông tin...) dễ chuyển sốt rét ác tính hơn so với khi đang ở đơn vị, thôn xã hoặc đang an dưỡng nghỉ ngơi ở nơi gần y tế.

+ Mắc sốt rét trong khi xa trung tâm y tế dễ chuyển sốt rét ác tính do không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời.

Điều này nói lên vai trò của mạng lưới chăm sóc sức khoẻ ban đầu cần được củng cố rộng khắp và việc huấn luyện cho người dân và bộ đội biết tự điều trị khi xa cơ quan y tế là cần thiết. Yếu tố vùng nhiễm cao P.falciparum (trên 70%), và yếu tố thời điểm đang có dịch sốt rét cũng là những yếu tố nguy cơ, nhưng giá trị thấp hơn.

Qua tài liệu nghiên cứu của chúng tôi, trong mùa sốt rét và ngoài mùa sốt rét nguy cơ sốt rét ác tính gần tương đương, yếu tố thể trạng cơ thể (suy dinh dưỡng hay không suy dinh dưỡng) không có giá trị nguy cơ (Phạm Xuân Ngọc, Lý Bá Lộc, Bùi Đại, KY01-02, 1995).

Bảng 14 - Các yếu tố nguy cơ của SRAT được xếp thứ tự theo giá trị của X^2, OR, AR% (Bùi Đại và cộng sự, Công trình KY01-02 - 1995)

	OR	AR%	X^2
1. Chưa có miễn dịch, chưa mắc sốt rét, hoặc mới mắc 1 - 6 lần .	36,1	97,22	87,0
2. Dân tộc Kinh (so với dân tộc ít người)	15,3	93,4	
3. Mới vào vùng sốt rét <6 tháng (so với đã ở lâu vùng sốt rét)	5,4	81,7	70,2
4. Lứa tuổi: 16 - 30 (so với các lứa tuổi khác)	3,9		74,0
5. Làm rừng, nương rẫy (lao động nặng so với lao động nhẹ quanh nhà).	3,6	72,6	26,8
6. Về gia đình (xa y tế). so với ở đơn vị (có y tế).	3,2	69,3	18,7
7. Đang hành quân, vận chuyển, LĐ ngoài trời, tìm vàng... (so với an dưỡng nghỉ ngơi).	2,7	64,0	9,5
8. Sống ở vùng P.falciparium > 70%.	2,65	62,3	27
9. Phát hiện và điều trị muộn. (từ sau ngày 3°).	2,63	61,9	9,5
10. Đang có dịch sốt rét.	2,05	51,2	17

Chú ý: hai yếu tố không có giá trị nguy cơ cao là "đang trong mùa sốt rét" (AR% = 43%) và thể trạng suy dinh dưỡng (OR = 1,56; AR = 35%).

5. Triệu chứng đe dọa ác tính (dự báo ác tính) - Hội chứng tiền ác tính

Nghiên cứu trên 188 ca sốt rét ác tính thể não được theo dõi từ khi chưa vào hôn mê, so sánh với 449 ca SR thường, thấy có 10 triệu chứng đe dọa ác tính được xếp theo giá trị dự báo ác tính:

Cơn sốt liên tục hoặc sốt giao động chồng cơn; bệnh nhân thỉnh thoảng lẫn, mất định hướng một cách thoảng qua phải

theo dõi, bám sát, giao tiếp thường xuyên với bệnh nhân mới phát hiện ra. Bệnh nhân mất ngủ nặng suốt đêm ngay từ ngày 1e hoặc 2e của bệnh; mồ hôi chảy thành giọt; trạng thái tinh thần hoặc li bì, hoặc kích thích vật vã; nhức đầu rất dữ dội luôn nheo mắt, bóp trán; có lúc đái són ra quần mặc dù chưa mê; nôn nhiều thốc tháo; hoặc ỉa chảy toé nước; yếu tố mật độ kí sinh trùng >40.000 kí sinh trùng/mm^3 cũng có giá trị nhưng xếp thứ 10 (*xem bảng 15*).

Như vậy, muốn phát hiện kịp thời những triệu chứng dự báo này, phải theo dõi nhiệt độ ít nhất 3 tiếng 1 lần, phải bám sát bệnh nhân để có thể kịp thời phát hiện những giây phút thoảng qua, hoặc đái són ra quần tuy vẫn chưa mê, và đếm số kí sinh trùng trong 1 li khối máu.

Y tế cơ sở cần nắm vững hội chứng tiền ác tính, bám sát, theo dõi mỗi bệnh nhân SR nặng mới hi vọng phát hiện những triệu chứng tiền ác tính từ sớm để xử lí ngay coi như với một sốt rét ác tính, có như vậy mới ngăn ngừa được sốt rét ác tính và hạn chế tỉ lệ chuyển vào ác tính.

*Bảng 15- **hội chứng tiền ác tính (Dấu hiệu dự báo ác tính)***
(KY 01-02, 1991 - 1995)

	X^2	OR	OR
1. Kiểu sốt: Liên tục và giao động, kiểu W - M (cơn sốt kéo dài >24 - 36 tiếng, giao động, chồng cơn 2 -3 cơn trong 26 - 36 tiếng).	345,06	235	99,5
2. Rối loạn tâm thần nhẹ, thoáng qua (đôi lúc: lẫn/ rối loạn định hướng)		220	99,5
3. Mất ngủ nặng từ ngày 1e - 2^e		57,6	98,2
4. Mồ hôi vã (thành giọt)		42,1	97,6

5. Li bì hoặc kích thích (vật vã, cuồng sảng)	223,9	18,6	94,6
6. Nhức đầu dữ dội	151,1	18,6	94,6
7. Bí đái/đái dầm (tuy vẫn tỉnh)		16,1	93,7
8. Nôn nhiều		7,1	85,9
9. Mật độ KST P.falciparum. 1-10 KST/1 vi trường >40.000 KST/mm^3	49,9	5,19	80,7
10. Ỉa lỏng		3,3	69,6

6. Biện pháp ngăn ngừa sốt rét thông thường chuyển thành SRAT (biện pháp giảm tỉ lệ chuyển đổi)

Những biện pháp này chủ yếu nhằm vào:

- Phát hiện sớm và đầy đủ mọi bệnh nhân sốt rét ở mọi hoàn cảnh.

- Điều trị sớm và có chất lượng mọi bệnh nhân sốt rét, chú ý điều trị chống kháng ở vùng có kí sinh trùng P. falciparum kháng thuốc.

- Quản lí tốt mọi đối tượng, tập trung đặc biệt vào những đối tượng đang có những yếu tố nguy cơ chuyển thành SRAT . Cụ thể, ở từng địa bàn và cơ sở cần triển khai những hoạt động:

6.1. Kiện toàn mạng lưới cán bộ y tế, thuốc men, và phương tiện xét nghiệm kí sinh trùng tại cơ sở để phát hiện sớm SR:

Tại những nơi thôn bản xa trạm y tế xã, cần có những phòng khám ở địa điểm trung gian. Tại trạm y tế xã, thôn bản, cần có tổ sốt rét lưu động.

Kiện toàn mạng lưới điểm kính, đặc biệt ở vùng sâu, vùng xa cần có tổ kính cơ động.

6.2. Y tế tỉnh, huyện, các trạm xá, bệnh xá, điểm kính đặc biệt quản lí sự biến động của dân và quân; quản lí những tập thể nguy cơ mắc bệnh cao sau đây:

- Đồng bào miền xuôi mới di cư đến miền núi (đồng bào kinh đi kinh tế mới); dân chuyển vùng làm nương rẫy (đồng bào dân tộc không định canh, định cư).

- Công nhân nông trường cao su, công trường thuỷ điện, công ti làm đường v.v...

- Đơn vị tân binh mới tập kết vùng rừng núi và đồn biên phòng...

- Đơn vị bộ đội hành quân đường dài, diễn tập dã ngoại, làm đường ở vùng sốt rét.

Những tập thể trên cần được tư vấn huấn luyện, trang bị về phòng chống sốt rét. Mọi người mới vào vùng sốt rét cần được uống thuốc phòng sốt rét theo quy định trong 3-6 tháng đầu.

6.3. Những cá thể sau đây cũng cần được quản lí, theo dõi vì có nguy cơ mắc SRAT cao:

- Cá thể đi lẻ: thông tin, trinh sát, lái xe, vào rừng khai thác gỗ, vv.

- Tại vùng sốt rét: lứa tuổi phụ nữ mang thai, những trẻ suy dinh dưỡng, thiếu máu, những người chưa mắc bệnh sốt rét lần nào.

Những đối tượng trên khi mắc sốt rét có nguy cơ cao chuyển thành SRAT vì lí do thể địa, hoặc vì lí do xa cơ quan y tế không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Những nhóm người hoặc cá thể đi lẻ vào vùng sốt rét cần mang theo túi thuốc sốt rét.

6.4. Các bệnh xá, trạm xá, điểm kính: tại bất cứ một điểm nào phải khám lâm sàng và lấy máu xét nghiệm kí sinh trùng cho mọi người: từ vùng khác mới đến, hoặc sắp đi vùng khác và cho chứng nhận kí sinh trùng +/-.

6.5. Những tình huống và điều kiện sốt rét dễ phát triển SRAT và tỉ lệ chuyển đổi thường cao:

- Mất mùa, hạn hán, lũ lụt, đồng bào không đủ ăn, suy dinh dưỡng nên khi bị sốt rét dễ bị nặng và dễ chuyển ác tính.

- Đang lao động với cường độ cao, trong và sau hành quân dã ngoại.

- Thời gian đỉnh cao của mùa sốt rét.

- Đang có dịch tại địa phương hoặc đơn vị.

- Vùng trọng điểm hay gặp SRAT: vùng có % P.falciparum chiếm đa số (70 - 80%; vùng sâu - xa, các bản làng không đủ nhân viên y tế, xa trạm y tế xã; vùng dân trí và kinh tế còn thấp.

Những thời điểm và địa bàn kể trên được coi là những trọng điểm để làm công tác dự phòng SRAT.

6.6. Mỗi tỉnh, huyện: nên đánh giá cơ cấu phân bố kí sinh trùng P.falciparum và P.vivax ở địa bàn, để điều trị sốt rét lâm sàng hợp lí. Đồng thời cần định kì đánh giá hiệu lực những thuốc sốt rét phổ biến, hoặc đánh giá mức độ kháng thuốc của P.falciparum (khi có điều kiện) để chọn phác đồ tối ưu cho địa bàn.

Các cơ sở y tế tỉnh, huyện và điểm kính cần kiểm tra % kí sinh trùng trong cộng đồng (theo ACD hoặc PCD, SCD) tại những vùng hoặc tập thể trọng điểm vào cùng thời điểm hàng năm, và vào tình huống có nguy cơ dịch.

6.7. Chẩn đoán và điều trị sốt rét phải thật sớm, đủ liều, đủ ngày: mọi bệnh nhân phải được theo dõi bám sát (dù nằm trạm

xá hay tại gia đình) để đánh giá về yếu tố nguy cơ SRAT (*xem bảng 14)* để kịp thời phát hiện những triệu chứng dự báo ác tính (*xem bảng 15*). Với bệnh nhân điều trị tại nhà, cần dựa vào tổ sốt rét lưu động - hoặc nhân viên tình nguyện ở thôn bản. Khi xuất hiện triệu chứng nặng dự báo ác tính phải đưa lên trạm xá ngay để điều trị như một SRAT. Đặc biệt phải bám sát những phụ nữ mang thai, trẻ em suy dinh dưỡng thiếu máu, người mắc sốt rét lần đầu.

6.8. Khi tại địa bàn hoặc trong đơn vị có hiện tượng số bệnh nhân sốt rét tăng: phải báo cáo ngay với tuyến y tế trên để cử cán bộ xuống nghiên cứu điều tra xác định thực trạng và căn nguyên. Nếu là có dịch sốt rét nặng (với đủ các tiêu chuẩn về % kí sinh trùng; % bệnh nhân như quy định) cần xin chủ trương điều trị dự phòng của tuyến trên vì trong vụ dịch % chuyển đổi thường cao. Cần lưu ý: biện pháp điều trị mở rộng không nên lạm dụng, cần hạn chế.

6.9. Với bộ đội hành quân diễn tập, chuyển vùng: người lên cơn sốt rét phải đưa ngay vào trạm thu dung tổ chức dọc đường, tuyệt đối không để bệnh nhân sốt rét hành quân theo đơn vị; với công nhân làm đường cũng vậy: người lên cơn sốt rét buộc phải nghỉ tại trại, cấm không cho ra mặt đường.

Cá nhân bị sốt rét trên dọc đường công tác hoặc đi phép phải khai báo với y tế địa phương tiền sử có bị sốt rét không? Tiền sử có sống hoặc đi qua vùng sốt rét không?

6.10. Mọi người phải được học tập để có thể tự chẩn đoán sốt rét và tự điều trị sốt rét: đặc biệt học quy luật dịch tễ sốt rét và SRAT, các yếu tố nguy cơ gây SRAT, và các triệu chứng dự báo SRAT. Mạng lưới y dược tư nhân cũng cần được huấn luyện kiểm tra về chẩn đoán điều trị sốt rét và thuốc sốt rét.

Tại các bệnh viện, viện: cần nghiên cứu về tình hình và nâng cao biện pháp điều trị sốt rét do KST kháng thuốc, biện pháp cấp cứu điều trị SRAT có chất lượng.

7. Tình hình chuyển biến về SRAT ở Việt Nam từ 1991 đến 1999 (% chuyển đổi, % tử vong, số chết)

Với các biện pháp dự phòng sốt rét và ngăn ngừa SRAT (để giảm % chuyển đổi) được đẩy mạnh trên các tuyến trong cả nước, nhất là ở các tuyến y tế cơ sở (y tế xã, thôn bản, quân y đại đội), với những tiến bộ kĩ thuật ứng dụng vào nâng cao chất lượng chẩn đoán cấp cứu điều trị SRAT tại các tuyến, nhất là ở các tuyến bệnh viện tỉnh và trung ương (để giảm % tử vong do SRAT), từ 1991 - 1999 các chỉ số chuyển đổi của SRAT và số chết/năm đã giảm *(bảng 16)*.

Bảng 16: Tình hình chuyển biến về SRAT ở Việt Nam từ 1991 đến 1999
(% chuyển đổi SRAT, % tử vong vì SRAT, số chết/năm)

Chỉ số	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
% chuyển đổi (% SRAT/SR)	2,99	2,09	1,35	0,9	0,6	0,4	0,34	0,37	0,44
% tử vong (% chết vì SRAT/số SRAT	14,6	10,9	6,8	7,4	8,2	9,2	9,9	12,6	12,5
Số chết vì SRAT/ năm	4646	2645	1026	604	304	198	152	183	190

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Kim Ảnh, Nguyễn Văn Kim, Trần Quang Bính và CTV. *Hiệu quả của Qinghaosu trong điều trị sốt rét P.falciparum nặng và biến chứng.* Lâm sàng và phác đồ điều trị sốt rét ác tính, trang 1-13, 1994.

2. Trịnh Kim Ảnh, Nguyễn Văn Kim, Trần Quang Bính và CTV. *Nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên tác dụng của artesunat tĩnh mạch với quinin truyền tĩnh mạch trong điều trị sốt rét ác tính - 190 ca*, trang 1-16, 1994. Nghiệm thu đề tài *KY.01.01* thuộc chương trình quốc gia phòng chống sốt rét, 1994.

3. Trịnh Kim Ảnh, Nguyễn Văn Kim, Trần Quang Bính và CTV. *So sánh hiệu quả của quinin truyền tĩnh mạch - quinin. Liều tải, quinin liều chuẩn, quinin liều chuẩn + Fansidar trong điều trị sốt rét falciparum nặng và biến chứng.* Kỉ yếu công trình khoa học 17 năm Bệnh viện Chợ Rẫy *1975 - 1992*, trang 54 - 69, 1992.

4. Trịnh Kim Ảnh, Trần Quang Bính và CTV. *Hiệu quả điều trị suy thận cấp trên bệnh nhân sốt rét ác tính năm 1991 - 1992.* Hội thảo quốc gia lần thứ 5 về Hồi sức cấp cứu (chuyên đề: *Sốt rét ác tính, sốc nhiễm khuẩn*), Hà Nội 1993, 8-9.

5. Trịnh Kim Ảnh và cộng sự. *Bệnh sốt rét P.falciparum nặng và biến chứng.*

Bách khoa thư bệnh học, trang 93-106. Trung tâm biên soạn từ điển Bách khoa Việt Nam, Hà Nội, 1994.

6. Trần Quang Bính. *Nghiên cứu so sánh artesunat tĩnh mạch và quinin truyền tĩnh mạch trong điều trị sốt rét ác tính.* Luận án

phó tiến sĩ khoa học y dược - bảo vệ 31-10-1996 tại Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.

7. Trần Quang Bính. *Sốt rét ác tính hay sốt rét nặng và biến chứng* (tài liệu chưa công bố), 1997.

8. Trần Quang Bính, Nguyễn Văn Phượng, Huỳnh Thu Thuỷ và CTV. *Ý nghĩa khảo sát nhiễm toan lactic chuyển hoá trong sốt rét ác tính*. Kỉ yếu công trình khoa học 17 năm bệnh viện Chợ Rẫy 1975 - 1992, trang 80-83, 1992.

9. Trần Quang Bính, Tạ Mạnh Sơn. *Khảo sát biến chứng suy hô hấp trên bệnh nhân sốt rét ác tính*. Thông tin phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh kí sinh trùng, Viện Sốt rét - KST - CT, (3), 25 - 33, 1994.

10. Bùi Đại. *Sốt rét ác tính*: thuật ngữ, phân loại, tiêu chuẩn chẩn đoán. Hội thảo lâm sàng và điều trị sốt rét ác tính 25 - 27/10/1994, Bộ Y tế, Hà Nội 1994.

11. Bùi Đại. *Sốt rét ác tính*. Cục Quân y xuất bản, lần 1-108 trang - 1968, lần 2 - có bổ sung, 148 trang, 1970.

12. Bùi Đại. *Chẩn đoán và điều trị sốt rét dai dẳng, sốt rét ác tính, sốt rét đái huyết cầu tố*. Cục quân y xuất bản - 287 trang - 1974.

13. Bùi Đại và cộng sự. *Sốt rét ác tính*. Sách: *Bệnh lí học truyền nhiễm*, tập II. Học viện Quân y xuất bản - 240 trang - 1982.

14. Bùi Đại và cộng sự. *Dịch tế học lâm sàng và điều trị sốt rét ác tính ở Miền Bắc*. Đề tài nghiên cứu cấp Nhà nước - Mã số KY01-02 thuộc chương trình KY01 (nghiệm thu) 1995.

15. Vũ Văn Đính. *Chẩn đoán suy thận cấp nói chung và suy thận cấp trong sốt rét ác tính*. Thông tin phòng chống bệnh sốt

rét và các bệnh kí sinh trùng, Viện Sốt rét - KST - CT, (3), 20 - 25, 1993.

16. Vũ Văn Đính, Nguyễn Thị Dụ. *Nhận xét vai trò của rối loạn nước điện giải trong sốt rét ác tính*. Thông tin phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh kí sinh trùng, Viện Sốt rét - KST - CT, (4), trang 12-22, 1993.

17. Trần Tịnh Hiền. *Sốt rét ác tính thể não: tại sao hôn mê?*. Thông tin bệnh nhiệt đới, (12), 10-12, 1993.

18. Trần Tịnh Hiền. *Suy thận cấp do sốt rét P.falciparum* (tài liệu chưa công bố) - 1998.

19. Nguyễn Văn Kim. *Tình hình điều trị sốt rét ác tính và sốt rét nặng do P.falciparum đa kháng thuốc hiện nay tại các bệnh viện tỉnh thuộc khu vực Tây Nguyên và Miền Trung*. Thông tin phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh kí sinh trùng, (3), 9-33, 1993.

20. Nguyễn Văn Kim, Phạm Hồng Thái. *Sốt rét ác tính*. Quyển *Sốt rét học* (trang 76-870. Bệnh viện đa khoa tỉnh Sông Bé xuất bản, 1996).

21. Phạm Song, Đào Đình Đức và CTV. *Artesunate tĩnh mạch trong điều trị sốt rét ác tính*. Kỉ yếu công trình khoa học bệnh viện Bạch Mai 1993 - 1994.

22. Bùi Xuân Tám. *Chẩn đoán và xử lí sốt rét ác tính có hội chứng suy hô hấp nặng ở chiến trường rừng núi*. Hội nghị sốt rét ác tính toàn quân 1, 1975.

Tài liệu tiếng nước ngoài

1. Trần Tịnh Hiền et al. *Comparison of artemisinin suppositories with intravenous artesunate and intravenous quinin in the*

treatment of cerebral malaria. Transactions of the Royal Society of Trop. Med. And Hyg., 86, 582-593.

2. Trần tịnh Hiền et al. *Experience in the management of severe falciparum malaria*. Official Proceedings to the Malaria Symposium amd Workshop on Complication, Management and Prevention - Ho Chi Minh city, Việt Nam.

3. Trần Tịnh Hiền, Trần Thị Mỹ Trang. H.Waller D.J.,White N.J. *Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria*.

4. Trần Tịnh Hiền, Hà Vinh, Bùi Mạnh Cường. *Traitement de l'accès pernicieux palustre par: artemisinine suppositoire, artesunate intraveineux, en comparaison avec quinin perfusion intraveineuse*. Symposium international en langue francaise sur le paludisme-reseau paludisme d'UREF-Ho Chi Minh ville 1992, p 48.

5. Phạm Song, Đào Đình Đức, Nguyễn Trọng Hà, Trần Thị Ánh Nguyệt: *Clinical and anatomo-pathological aspects of cerebral maliria*. Malaria symposium and workshop on malaria-Ho Chi Minh city, February 1990.

6. W.H. Wernsdorfer, Sir I Mc Gregor. *Malaria-Principles and Practice of Malariology*, vol 1, vol 2, 1998.

Churchill Livingstone.

7. D.A. Warrell, M.E. Molyneux, P.F. Beales. *Severe and complicated malaria-2nd edition*. WHO division of Control of tropical diseases.

Transactions of the Royal Society of trop. Med. And Hyg, vol 84, supplement 2, 1990.

8. Bùi Đại, Vũ Bằng Đình, et al. *Traitement précoce de l'accès pernicicux palustre par Artemisinin per os ou par voie naso gastrique*. Symposium-international en langue frangaise sur le paludisme - Reseau paludisme UREF HCM ville 1992, p.47.

9. Bùi Đại et al. Approach to early diagnosis of cerebral Malaria - prepernicious syndrom - Mekong Malaria forum - RMCP- issue No2 - May 1999, 65 - 68.

MỤC LỤC

	Trang
Lời nói đầu	7
Chương I. SƠ LƯỢC TÌNH HÌNH SỐT RÉT ÁC TÍNH Ở VIỆT NAM (từ năm 1981 đến 1999)	11
Chương II. ĐỊNH NGHĨA - THUẬT NGỮ VÀ PHÂN LOẠI	18
1. Định nghĩa	18
2. Những thuật ngữ đã dùng cho sốt rét ác tính	18
3. Phân loại sốt rét ác tính	22
Chương III. TRIỆU CHỨNG VÀ CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT ÁC TÍNH THỂ NÃO	24
1. Triệu chứng sốt rét ác tính thể não	24
2. Tiêu chuẩn chẩn đoán sốt rét ác tính thể não	31
3. Chẩn đoán sớm sốt rét ác tính thể não	35
Chương IV. LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN SRAT THỂ PHỦ TẠNG (không có hôn mê)	40
1. Các hội chứng phủ tạng của sốt rét ác tính	40
2. Chẩn đoán sốt rét ác tính thể phủ tạng	41
Chương V. RỐI LOẠN VÀ TỔN THƯƠNG PHỦ TẠNG TRONG SRAT	47
1. Sốt	47
2. Thiếu máu	48
3. Rối loạn nước, điện giải: giảm Na huyết, rối loạn kiềm toan	49
4. Rối loạn tiêu hoá, hội chứng dạ dày tiểu tràng, hội chứng bụng cấp	50
5. Suy thận cấp	52

6. Tổn thương gan (viêm gan SR) 53
7. Rối loạn hô hấp, ARDS, phù phổi cấp 57
8. Rối loạn tim mạch, choáng 59
9. Rối loạn đông máu, đông máu rải rác nội mạch, giảm tiểu cầu 62
10. Tan huyết dữ dội, đái ra huyết cầu tố 64
11. Hạ đường huyết 66
12. Nhiễm khuẩn bội nhiễm 67
13. Biến đổi ở não 69
Chương VI. SỐT RÉT ÁC TÍNH Ở TRẺ EM VÀ PHỤ NỮ MANG THAI 73
1. Sốt rét ác tính ở trẻ em 73
2. Sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai 76
Chương VII. TIÊN LƯỢNG SỐT RÉT ÁC TÍNH 80
1. Triệu chứng lâm sàng và giá trị tiên lượng 80
2. Chỉ số sinh học có giá trị tiên lượng 82
Chương VIII. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT SỐT RÉT ÁC TÍNH THỂ NÃO - KINH NGHIỆM 84
1. Chẩn đoán phân biệt sốt rét ác tính thể não 84
2. Kinh nghiệm chẩn đoán sốt rét ác tính thể não 88
3. Một số sai lầm hay mắc phải trong chẩn đoán 90
Chương IX. CƠ CHẾ BỆNH SINH SỐT RÉT ÁC TÍNH 92
1. Giả thuyết bệnh lý của màng hồng cầu 92
2. Giả thuyết bệnh lý thành mạch: tăng tính thấm thành mạch 93
3. Giả thuyết dính kết tế bào 98
4. Giả thuyết miễn dịch 101
5. Vai trò của Cytokin 104
Chương X. ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT ÁC TÍNH 111

1. Nguyên tắc chung cấp cứu điều trị sốt rét ác tính 111
2. Điều trị đặc hiệu sốt rét ác tính 115
3. Điều trị triệu chứng, biến chứng 124
4. Điều trị sốt rét ác tính ở phụ nữ mang thai và trẻ em 137
5. Chăm sóc bệnh nhân 144
6. Tiêu chuẩn ra viện 146
7. Bậc thang thu dung điều trị 146
Chương XI. SỐT RÉT ĐÁI HUYẾT CẦU TỐ 148
1. Căn nguyên và bệnh sinh của SRĐHCT 148
2. Dịch tễ 151
3. Lâm sàng 152
4. Biến chứng tiên lượng tử vong 155
5. Chẩn đoán sốt rét đái huyết cầu tố 158
6. Dự phòng và điều trị sốt rét đái huyết cầu tố 160
7. Tiêu chuẩn ra viện 164
Chương XII. PHÒNG NGỪA SRAT 165
1. Cần giảm SRAT 165
2. Biện pháp giảm số bệnh nhân sốt rét ác tính (ngăn ngừa sốt rét ác tính) 168
3. Một số quy luật dịch tễ SRAT 169
4. Các yếu tố nguy cơ của SRAT 172
5. Triệu chứng đe dọa ác tính (dự báo ác tính - hội chứng tiền ác tính) 174
6. Biện pháp ngăn ngừa sốt rét thông thường chuyển thành SRAT (biện pháp giảm tỉ lệ chuyển đổi) 176
7. Tình hình chuyển biến SRAT ở Việt Nam từ 1991 đến 1999 180
Tài liệu tham khảo 181

SỐT RÉT ÁC TÍNH Ở VIỆT NAM

CHỊU TRÁCH NHIỆM XUẤT BẢN

Hoàng Trọng Quang

Giám đốc Nhà xuất bản Y học

CHỊU TRÁCH NHIỆM NỘI DUNG

PGS TS Nguyễn Hữu Quỳnh

Giám đốc Viện Nghiên cứu & Phổ biến Kiến thức bách khoa

BIÊN TẬP

Trần Duyên, Đỗ Thị Loan, Bùi Đại

CHẾ BẢN, SỬA BÀI

Hồ Thanh Hương, Trần Thúy Hoa,
Nguyễn Kim Nhung

BÌA

Hoạ sĩ ***Doãn Tuân***

Giá: 26.000đ