TP564

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN MIỄN DỊCH - SINH LÝ BỆNH

SINH LÝ BỆNH HỌC

(Tái bản lần thứ hai)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2012

http://tieulun.hopto.org

* *Xuất bản lần thứ nhất năm 2004.*

* *Tái bản lần thứ nhất năm 2008, có sửa chữa và bổ sung của chủ biên.*

* *Tái bản lần thứ hai năm 2012.*

Chủ biên: *GS. Nguyễn Ngọc Lanh*

Các tác giả: *GS. Nguyễn Ngọc Lanh*

GS.TS. Văn Đình Hoa

PGS.TS. Phan Thị Thu Anh

PGS.TS. Trần Thị Chính

http://tieulun.hopto.org

Lời nói đầu

Cuốn sách "Sinh lý bệnh học" được viết nhân dịp trường Đại học Y Hà Nội kỷ niệm 100 năm thành lập (1902 - 2002), với sự tham gia của nhiều giáo sư, phó giáo sư trong bộ môn. Giáo sư Nguyễn Ngọc Lanh được cử làm chủ biên, là người chịu trách nhiệm về chất lượng sách cũng như sự phù hợp với mục tiêu đào tạo đã đề ra.

Đối tượng phục vụ của sách vẫn là sinh viên năm thứ 3, sau khi đã học xong các môn Sinh lý học và Hóa sinh học. Cùng với môn Giải phẫu bệnh học, môn Sinh lý bệnh học góp phần giúp các thầy thuốc tương lai hiểu rõ thêm Bệnh lý học. Bởi vậy, khi học môn này nếu sinh viên liên hệ tốt với những gì đã lĩnh hội được khi học Giải phẫu bệnh học thì kết quả học tập và khả năng ứng dụng trong thực tiễn sẽ cao hơn.

Mỗi bài đều có mục tiêu; sinh viên năm thứ 3 chỉ cần học theo mục tiêu đó là đủ để thi kết thúc môn học. Tuy nhiên chúng tôi vẫn khuyến khích họ đọc thêm những phần ngoài mục tiêu để mở rộng và nâng cao thêm hiểu biết về môn học này.

Với đối tượng sau đại học, họ vẫn có thể tham khảo cuốn sách này khi cần lấy chứng chỉ môn học, nhất là những phần được bổ sung trong lần tái bản này.

Chúng tôi chân thành cảm ơn mọi đóng góp ý kiến để sửa đổi cho cuốn sách thêm phần hoàn chỉnh trong những lần xuất bản sau.

Hà Nội, ngày 12 tháng 9 năm 2012

Chủ biên

GS. Nguyễn Ngọc Lanh

http://tieulun.hopto.org

http://tieulun.hopto.org

Mục Lục

Giới thiệu môn Sinh lý bệnh	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	7
Khái niệm về bệnh	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	16
Đại cương về bệnh nguyên học	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	31
Đại cương về bệnh sinh học	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	43
Rối loạn chuyển hóa Glucid	GS. TS. Văn Đình Hoa	58
Rối loạn chuyển hóa Protid	GS. TS. Văn Đình Hoa	72
Rối loạn chuyển hóa Lipid	GS. TS. Văn Đình Hoa	81
Rối loạn chuyển hóa nước và điện giải	GS. TS. Văn Đình Hoa	102
Rối loạn thăng bằng Acid - Base	GS. TS. Văn Đình Hoa	118
Sinh lý bệnh trạng thái đói	GS. TS. Văn Đình Hoa	129
Sinh lý bệnh hoạt động tế bào	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	145
Sinh lý bệnh quá trình lão hóa	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	168
Sinh lý bệnh vi tuần hoàn	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	185
Sinh lý bệnh quá trình viêm	PGS. TS. Trần Thị Chính	209
Sinh lý bệnh điều hòa thân nhiệt - Sốt	PGS. TS. Phan Thị Thu Anh	230
Sinh lý bệnh tạo máu	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	247
Sinh lý bệnh chức năng hô hấp	GS. Nguyễn Ngọc Lanh GS. Văn Đình Hoa	301
Sinh lý bệnh tuần hoàn	GS. Nguyễn Ngọc Lanh GS. Văn Đình Hoa	318
Sinh lý bệnh tiêu hóa	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	370
Sinh lý bệnh chức năng gan	PGS. TS. Phan Thị Thu Anh	390
Sinh lý bệnh chức năng thận	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	410
Sinh lý bệnh tuyến nội tiết	GS. Nguyễn Ngọc Lanh	436

http://tieulun.hopto.org

http://tieulun.hopto.org

GIỚI THIỆU MÔN HỌC SINH LÝ BỆNH

Mục tiêu

1. Trình bày định nghĩa môn học.

2. Trình bày cấu trúc chương trình (nội dung) môn học.

3. Trình bày vị trí, vai trò của môn học

4. Trình bày phương pháp và ứng dụng của môn học trong chẩn đoán bệnh.

1. ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Sinh lý bệnh theo nghĩa tổng quát nhất là môn học về những thay đổi chức năng của cơ thể, cơ quan, mô và tế bào khi chúng bị bệnh.

Như các môn Y học khác, Sinh lý bệnh đi từ cụ thể tới tổng quát, từ hiện tượng tới quy luật và từ thực tiễn tới lý luận.

Sinh lý bệnh nghiên cứu những trường hợp bệnh lý cụ thể, phát hiện và mô tả những thay đổi về sự hoạt động chức năng của cơ thể, cơ quan, mô và tế bào khi chúng bị bệnh; từ đó rút ra những quy luật riêng chi phối chúng. Ở mức chung hơn nữa, Sinh lý bệnh rút ra những quy luật lớn và tổng quát nhất chi phối mọi cơ thể, mọi cơ quan, mô và tế bào mắc những bệnh khác nhau.

Dưới đây là vài ví dụ từ cụ thể đi tới tổng quát để rút ra các quy luật từ riêng tới chung.

Tim có thể mắc hàng chục bệnh khác nhau, với những triệu chứng và diễn biến không giống nhau. Cơ thể mắc một bệnh tim hoạt động theo những quy luật riêng chi phối bệnh đó nhưng tất cả các bệnh tim vẫn diễn ra theo một số quy luật chung của bệnh này và được mô tả trong Sinh lý bệnh Tuần hoàn.

Rất nhiều bệnh có *viêm*, dù xảy ra ở các cơ quan có chức năng rất khác nhau : viêm tim, viêm da, viêm khớp, viêm gan..., và mỗi bệnh cụ thể này diễn ra theo những quy luật của nó. Viêm tim không thể giống với viêm gan. Tuy nhiên, mỗi bệnh đó lại cùng tuân theo một quy luật chung hơn, đó là quy luật bệnh lý trong *viêm* nói chung, sẽ được trình bày trong bài Viêm.

Nhiều bệnh có *rối loạn chuyển hoá* : bệnh gan, nội tiết, suy dinh dưỡng, thận, xơ vữa động mạch..., với những biểu hiện đa dạng rất khác nhau do những quy luật riêng của từng bệnh chi phối. Các bệnh này lại cùng phụ thuộc vào một số quy luật chung hơn; quy luật trong *rối loạn chuyển hoá.*

Sự tổng quát hoá cao nhất trong nghiên cứu Sinh lý bệnh nhằm trả lời các câu hỏi như : bệnh (nói chung) là gì ? các bệnh diễn ra theo những quy luật nào? quá trình lành bệnh và tử vong diễn ra thế nào...

http://tieulun.hopto.org

Sự ra đời

Sinh lý bệnh là môn học tương đối trẻ, hình thành vài trăm năm nay từ hai nguồn nghiên cứu chủ yếu :

a) *Những nghiên cứu áp dụng của môn Sinh lý học*, trong đó các nhà Sinh lý học bắt đầu đo đạc, khảo cứu trên bệnh nhân nhằm phục vụ lâm sàng. Trong quá khứ, ta thấy xuất hiện các phân môn có các tên gọi như *Sinh lý ứng dụng*, hoặc *Sinh lý lâm sàng*.

b) *Những nghiên cứu bệnh học* thoạt đầu là nghiên cứu về hình thái (đại thể và vi thể) chủ yếu là ở các mô và cơ quan đã hết hoạt động (ví dụ, ở xác, ở các cơ quan đã lấy khỏi cơ thể) nhưng khi đủ điều kiện thì các nhà Bệnh học dùng cả phương pháp thăm dò chức năng để nghiên cứu các mô và cơ quan còn đang hoạt động nhờ vậy bệnh lý học được nghiên cứu sâu hơn và đầy đủ hơn.

Nội dung môn học

Khi Sinh lý bệnh đã phát triển khá đầy đủ, nó được định nghĩa như trên và bao gồm hai nội dung lớn là Sinh lý bệnh các cơ quan-hệ thống và Sinh lý bệnh đại cương

Sinh lý bệnh cơ quan

Nghiên cứu sự thay đổi trong các hoạt động Tạo huyết, Hô hấp, Tuần hoàn, Tiêu hoá, Chức năng gan, Bài tiết, Nội tiết, Thần kinh...khi các cơ quan này bị bệnh.

Sinh lý bệnh đại cương: có thể chia thành hai phần nhỏ :

* *Sinh lý bệnh các quá trình bệnh lý chung*, nghĩa là các quá trình bệnh có thể gặp ở nhiều bệnh cụ thể (Viêm, Sốt, Rối loạn chuyển hoá, Rối loạn miễn dịch, Lão hoá, Đói, Rối loạn phát triển mô, Sinh lý bệnh mô liên kết...), và

* Các khái niệm và quy luật chung nhất về bệnh, như :

Bệnh là gì (các quan niệm);

Nguyên nhân nói chung của bệnh;

Cơ chế phát sinh, diễn biến, kết thúc của bệnh nói chung;

Tính phản ứng của cơ thể với bệnh.

2. VỊ TRÍ, TÍNH CHẤT VÀ VAI TRÒ MÔN HỌC

2.1. VỊ TRÍ

2.1.1. Môn tiền lâm sàng

Sinh lý bệnh và Giải phẫu bệnh là hai cấu thành của môn Bệnh lý học. Nói đúng hơn, Bệnh lý học trong quá trình phát triển từ nghiên cứu hình thái sang nghiên cứu chức năng được chia thành Sinh lý bệnh và Giải phẫu bệnh, và do vậy cùng được xếp vào nhóm các môn học *tiền lâm sàng*, được dạy vào năm thứ ba - trước khi sinh viên chính thức học các môn *lâm sàng* và *dự phòng* (môn nghiệp vụ).

Cùng hàng với Sinh lý bệnh và Giải phẫu bệnh là các môn dạy về nguyên lý chữa bệnh bằng nội khoa (Dược lý học) và bằng ngoại khoa (phẫu thuật thực hành).

http://tieulun.hopto.org

2.1.2. Cái nền của môn Sinh lý bệnh

Có hai môn là cơ sở trực tiếp và quan trọng nhất của Sinh lý bệnh là :

- Sinh lý học
- Hoá sinh;

Trước khi học Sinh lý bệnh người học đã phải học hai môn trên và trong quá trình học Sinh lý bệnh họ vẫn phải ôn lại chúng để liên hệ với những bất thường (bệnh lý) mà nội dung sinh lý bệnh đề cập.

Là một môn tổng hợp, Sinh lý bệnh còn vận dụng kiến thức của nhiều môn khoa học khác nữa, như Di truyền, Miễn dịch, kể cả các môn khoa học cơ bản.

2.1.3. Sinh lý bệnh là cơ sở của các môn lâm sàng

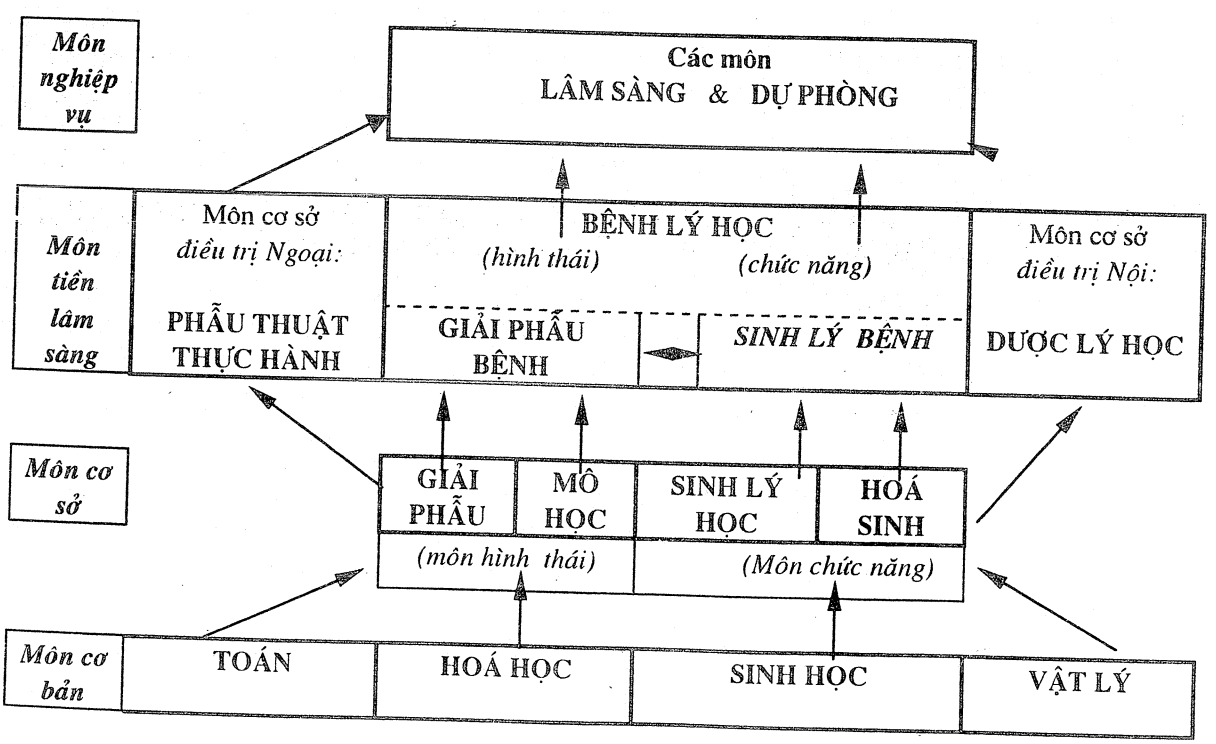
Sinh lý bệnh được coi là môn cơ sở của hệ Nội nói riêng và tất cả các môn lâm sàng nói chung.

Cụ thể, nó là cơ sở của các môn :

- Bệnh học cơ sở
- Bệnh học lâm sàng
- Dự phòng các biến chứng và hậu quả xấu của bệnh
- Phòng bệnh nói chung và chăm sóc sức khoẻ.

Sự phát triển của y học cho phép ra đời các chuyên ngành hẹp của Sinh lý bệnh, như Sinh lý bệnh Da liễu, Mắt, Tai-mũi-họng, và của nhiều chuyên khoa sâu và hẹp khác, với các chuyên đề như Sinh lý bệnh của bỏng, Sinh lý bệnh niêm mạc, Sinh lý bệnh của bệnh vẩy nến...

Sơ đồ dưới đây cho thấy vị trí môn Sinh lý bệnh trong chương trình đào tạo hiện nay của trường ta (kể từ dưới lên):



http://tieulun.hopto.org

Qua sơ đồ, ta thấy:

- *Theo hàng dọc*, Sinh lý bệnh (và Giải phẫu bệnh) được học sau các môn y học cơ sở, như Giải phẫu, Mô học, Sinh lý, Hoá sinh..., và được học trước các môn Lâm sàng, Phòng bệnh và Chăm sóc sức khoẻ.

- *Theo hàng ngang*, Sinh lý bệnh (và Giải phẫu bệnh) cùng dạy với các môn, như Dược lý học và Phẫu thuật thực hành... Tất cả, nhằm chuẩn bị cho sinh viên học tiếp các môn thực hành nghiệp vụ.

2.2. TÍNH CHẤT VÀ VAI TRÒ

2.2.1. Sinh lý bệnh có tính chất tổng hợp

Để làm sáng tỏ và giải thích các cơ chế bệnh lý, Sinh lý bệnh phải vận dụng những kết quả của nhiều môn khoa học khác nhau. Các giả thuyết Sinh lý bệnh, dù đã cũ hay gần đây, bao giờ cũng vận dụng những thành tựu mới nhất ở thời điểm nó ra đời. Chỉ có như vậy Sinh lý bệnh mới giải quyết được những nhiệm vụ mà thực tiễn và lý luận của Y học đặt ra. Nhiều bệnh phải cắt nghĩa cơ chế bằng bệnh lý phân tử, hoặc bằng sự vận chuyển thông tin trong tế bào. Nhiều mô hình bệnh tật được xác lập bằng lý thuyết thông tin, công thức Toán cao cấp hoặc điều khiển học.

Nhiệm vụ cao nhất của nghiên cứu Sinh lý bệnh là rút ra những quy luật - từ riêng rẽ, cụ thể, đến chung nhất của Bệnh học để áp dụng vào thực tiễn chăm sóc sức khoẻ con người.

2.2.2. Sinh lý bệnh : *cơ sở* của y học hiện đại

Y học hiện đại là thời kỳ kế tiếp của y học cổ truyền trên một dòng chảy chung. Nó kế thừa những tinh hoa của y học cổ truyền để phát triển và thay thế hẳn y học cổ truyền. Điều này xảy ra ở phương Tây từ thế kỷ 16 - 17. Điều kiện để y học hiện đại ra đời là sự áp dụng phương pháp thực nghiệm vào nghiên cứu sinh học và y học. Chính nhờ thực nghiệm khoa học mà môn giải phẫu học và sinh lý học ra đời, tạo thành hai chân vững chắc cho y học tiến vào thời kỳ mới. Do vậy ở phương Tây Hypocrate là ông tổ của y học cổ truyền cũng là ông tổ của y học hiện đại và y học nói chung.

Ở phương Đông, y học chưa thoát khỏi thời kỳ cổ truyền thì có sự xâm nhập của y học hiện đại (theo sự xâm nhập của chủ nghĩa thực dân từ thế kỷ 18). Do vậy có sự tồn tại song song của hai nền y học. Ở Việt Nam thời điểm xâm nhập của y học hiện đại là năm 1902, năm thành lập trường y khoa Đông Dương. Do vậy phương châm đề ra là "Khoa học hoá Đông y" do các thầy trường Đại học Y Dược Hà nội đề xuất và "Kết hợp Đông-Tây y" được đề xuất sau này.

Giải phẫu học và Sinh lý học cũng là hai môn quan trọng nhất cung cấp những hiểu biết về cấu trúc và hoạt động của cơ *thể con người bình thường*. Trên cơ sở hai môn học trên, Y học hiện đại nghiên cứu trên người bệnh, để hình thành môn *Bệnh học* - trong đó có Sinh lý bệnh - như môn cơ sở của mình.

Hiện nay trong công tác đào tạo, Sinh lý bệnh được xếp vào nhóm các môn tiền lâm sàng. Vai trò của nó là: tạo cơ sở về *kiến thức* và *phương pháp* để sinh viên học tốt các môn lâm sàng

http://tieulun.hopto.org

2.2.3. Sinh lý bệnh là môn lý luận

Nó cho phép giải thích cơ chế của bệnh và các hiện tượng bệnh lý nói chung, đồng thời làm sáng tỏ các quy luật chi phối sự hoạt động của cơ thể, cơ quan, mô và tế bào khi chúng bị bệnh. Do vậy, trong đào tạo nó có nhiệm vụ trang bị lý luận cho người học và cách ứng dụng các lý luận đó khi học các môn thực hành nghiệp vụ.

Nó cũng giúp người học tìm được phương hướng tốt nhất trong công việc ở lâm sàng (và phòng bệnh). Cụ thể là trong các khâu :

- Chẩn đoán, hội chẩn, tiên lượng bệnh;
- Chỉ định các xét nghiệm, nghiệm pháp;
- Biện luận kết quả các xét nghiệm và nghiệm pháp thăm dò.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU TRONG SINH LÝ BỆNH

Đó là *phương pháp thực nghiệm* - một phương pháp rất khách quan và khoa học - thoạt đầu được áp dụng trong Vật lý học, cuối cùng là áp dụng vào y học, mà thành tựu lớn nhất trong lịch sử là làm cho y học chuyển biến từ thời kỳ cổ truyền bước sang thời kỳ hiện đại. Nhiều môn y học khác cũng áp dụng thực nghiệm trong nghiên cứu khoa học. Có thể nói hầu hết thành tựu y học hiện nay có được là nhờ nghiên cứu thực nghiệm.

3.1. PHƯƠNG PHÁP THỰC NGHIỆM

Đó là phương pháp nghiên cứu xuất phát từ sự quan sát một cách khách quan các hiện tượng thiên nhiên (trong y học, là các hiện tượng bệnh lý), sau đó dùng các hiểu biết đã được chứng minh từ trước để cắt nghĩa chúng (gọi là đề ra giả thuyết) cuối cùng là dùng một hay nhiều thực nghiệm để chứng minh sự đúng; sai của giả thuyết (khẳng định hoặc phủ định).

Nếu giả thuyết được các thực nghiệm chứng minh là đúng, nó trở thành kiến thức và được nhập vào kho kiến thức đã tích luỹ được từ trước đó. Cứ như vậy, kiến thức y học ngày càng phong phú và sâu sắc.

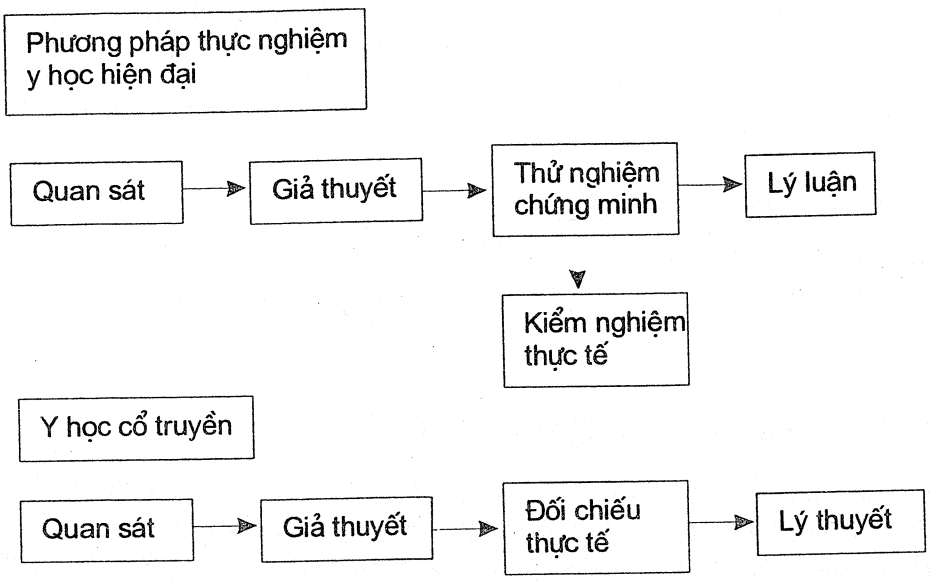
Chính nhờ các thực nghiệm khoa học mà từ bốn thế kỷ trước đã ra đời hai môn nền tảng của y học hiện đại là Giải phẫu và Sinh lý học. Tiếp đó, chính nhờ dùng nghiên cứu thực nghiệm để kiểm tra (khẳng định, hoặc phủ định) các bài thuốc cũng như lý thuyết, mà Y học cổ truyền đã thoát khỏi giai đoạn kinh nghiệm, nghệ thuật, để trở thành khoa học. Từ y lý trừu tượng (có được bằng cách quan sát và suy luận) trở thành lý luận (có được bằng chứng minh và kiểm nghiệm).

Phương pháp thực nghiệm trong Y học được Claude Bernard nâng cao và tổng kết từ gần 200 năm nay, giúp cho các nhà Y học nói chung và Sinh lý bệnh nói riêng một vũ khí quan trọng trong nghiên cứu.

http://tieulun.hopto.org

3.2. CÁC BƯỚC TRONG MỘT NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM

3.2.1. Bước 1 : Quan sát và đề xuất vấn đề



Hình 1-3. Y học thực nghiệm là phương pháp nghiên cứu sinh lý bệnh nói riêng và các môn Y học cơ sở nói chung

Trước một hiện tượng bệnh lý, bao giờ người ta cũng *quan sát*, dù đó là nhà y học cổ truyền hay y học hiện đại. Nhiều người có tài quan sát, đồng thời có đức tính quan sát rất tỉ mỉ. Từ mấy ngàn năm trước, Hippocrat đã nhận thấy dịch mũi trong suốt, máu ở tim thì đỏ và nóng, còn máu ở lách thì sẫm hơn, quánh hơn. Điều này đến nay vẫn đúng. Bước một làm tốt sẽ tạo cho bước sau thuận lợi hơn trên con đường tìm đến chân lý.

Ngày nay, ngoài giác quan tinh tường của thầy thuốc, người ta còn sử dụng nhiều dụng cụ, máy móc, thiết bị để quan sát. Ví dụ, dụng cụ đo huyết áp, máy đo glucose-huyết, ghi hình nội tạng bằng tia X, siêu âm, cộng hưởng từ hạt nhân, hoặc hoạt độ phóng xạ của Iod ở tuyến giáp...

Nhờ vậy, có thể thu được số lượng tối đa các thông tin về hiện tượng bệnh lý mà ta quan sát.

3.2.2. Bước 2 : Đề giả thuyết

Sau khi quan sát (hời hợt hay tỉ mỉ), hầu hết trường hợp người ta tìm cách cắt nghĩa, giải thích những điều quan sát được dù đó là nhà y học thời cổ hay thời hiện đại. Những người quan sát có thể đồng thời giải thích khác nhau (hay giống nhau) về cùng một hiện tượng mà họ cùng quan sát. Dù sao, sự giải thích này cũng mang tính chủ quan của con người. Đây chính là dịp thể hiện quan điểm triết học (duy tâm hay duy vật, biện chứng hay siêu hình) của nhà quan sát. Thời thượng cổ, người ta giải thích các quan sát bệnh lý là do tác động của ma quỷ, thần thánh (ma làm, thánh vật).

http://tieulun.hopto.org

Từ quan sát, Hippocrat đã giải thích (và viết ra để dạy môn đệ) rằng: dịch mũi do não tiết ra, thể hiện tình trạng cơ thể bị lạnh; máu đỏ do tim tiết ra, thể hiện tình trạng nóng; còn máu đen do lách tiết ra, thể hiện tình trạng ẩm; và cuối cùng là mật vàng do gan tiết ra, thể hiện tình trạng khô. Mọi bệnh là do sự mất cân bằng và kém hòa hợp của 4 chất dịch trên. Do không qua bước thực nghiệm nên rất lâu về sau nước ta vẫn nghĩ đây là chân lý.

Phương pháp thực nghiệm, do Claude tổng kết và nâng cao, đã yêu cầu nhà khoa học khi giải thích hiện tượng, phải :

- Quan sát thật tỉ mỉ, khách quan (không được đưa ý đồ chủ quan vào). Càng nhiều thông tin trung thực, giả thuyết càng dễ gần chân lý.

- Khi giải thích, càng vận dụng được nhiều thành quả lý luận càng làm cho giả thuyết có cơ hội tiếp cận chân lý. Cố nhiên, nếu vận dụng những lý thuyết chưa được chứng minh (thậm chí sai lầm) thì chắc chắn giả thuyết càng dễ sai (thậm chí sai hẳn). Các giả thuyết Sinh lý bệnh thường cố vận dụng những thành tựu mới nhất của nhiều ngành khoa học khác nhau. Tuy nhiên, số giả thuyết qua được bước thứ ba vẫn rất không nhiều.

3.2.3. Bước 3 : Chứng minh giả thuyết bằng các thực nghiệm

Đây là bước bắt buộc, nhưng y học cổ truyền không có điều kiện thực hiện mà chỉ dừng lại ở bước 2, tức là quan sát, rồi cắt nghĩa - như Hippocrat đã làm khi đề ra thuyết sự cân bằng của 4 chất dịch. Để "chứng minh" lý thuyết, ông không có điều kiện làm thực nghiệm, mà dùng cách thử áp dụng y lý của mình trong thực tiễn. Rõ ràng, sự phù hợp thực tiễn là chưa cao và không nhiều đối với lý thuyết của ông.

Các thực nghiệm khoa học thường dùng cơ thể động vật để tái hiện các hiện tượng quan sát được ở người, nhờ đó có điều kiện nghiên cứu sâu hơn trên cơ thể sống (*in vivo*), trong ống nghiệm (in vitro), và ngày nay nhiều thực nghiệm được nghiên cứu trên người (vì hoàn toàn không gây hại). Nhờ thực nghiệm, người ta chứng minh được dịch mũi không phải do não tiết ra, mà do niêm mạc mũi; nó không thể hiện tình trạng lạnh mà là do viêm.

Có nhiều thực nghiệm được ghi vào lịch sử y học, như một mốc quan trọng vì tính sáng tạo rất lớn, dù đã làm từ rất lâu.

Phương pháp thực nghiệm còn dạy rằng, nhà thực nghiệm phải nghi ngờ mọi lý thuyết, mọi giả thuyết, nếu nó chưa được khẳng định bằng các thực nghiệm khác nhau, làm ở nhiều nơi, và trong các thời điểm khác nhau.

3.3. ĐỨC TÍNH PHẢI CÓ

Nhà nghiên cứu cần nhiều đức tính, nhưng ba đức tính cơ bản phải có khi làm thực nghiệm là:

http://tieulun.hopto.org

3.3.1. Tỉ mỉ

Nhất là trong bước quan sát. Tỉ mỉ giúp người quan sát phát hiện được những thông tin nhiều khi rất quý giá mà người hời hợt bỏ qua.

3.3.2. Chính xác

Giác quan và máy móc đều có sai số, lớn hay nhỏ. Phải thực hiện các đo đạc với độ chính xác cao nhất ở mức độ có thể. Nhiều khi sai số làm cho giả thuyết bị sai lạc, phải tìm cách khắc phục. Ví dụ, điều tra số lượng đủ lớn là một cách. Ai cũng có thể nhận xét *con so* sinh ra nhẹ cân hơn *con dạ*, nhưng để chứng minh thì phải có rất nhiều công trình làm ở nhiều nơi, với số lượng trẻ sơ sinh rất lớn.

3.3.3. Trung thực

Khi quan sát, đề giả thuyết, hoặc khi làm thực nghiệm để chứng minh (hay bác bỏ) một giả thuyết, bao giờ người ta cũng bị chi phối ít hay nhiều bởi ý đồ chủ quan, nhất là khi giả thuyết của người uy tín, giả thuyết mình có cảm tình (hay bị mình phản đối) từ đầu. Định chứng minh giả thuyết do chính mình để ra, càng cần phải hết sức trung thực.

Nhiều nhà bác học lớn, đầy uy tin, đã dũng cảm nói rằng giả thuyết trước đây của mình là sai. Đó là những tấm gương về lòng trung thực.

Càng trung thực càng thành công, càng nhiều cơ hội tiếp cận chân lý.

3.4. VẬN DỤNG PHƯƠNG PHÁP TRONG THỰC TIỄN LÂM SÀNG

Thầy thuốc là người làm khoa học; quá trình khám để gọi ra đúng bệnh giống như quá trình phát hiện chân lý; nghĩa là phải tuân theo đúng những nguyên tắc. Chẩn đoán bệnh, thực chất là ứng dụng các bước của phương pháp thực nghiệm để tăng cơ hội và năng lực tìm được chân lý.

Tác phong và đức tính của thầy thuốc trong trường hợp này vẫn là tỉ mỉ, chính xác và trung thực.

3.4.1. Quan sát

Chính là phát hiện triệu chứng, dấu hiệu của bệnh.

- Càng đầy đủ thông tin càng tốt, càng chính xác và trung thực càng tốt, nhất là cần tỉ mỉ để khỏi bỏ sót.

- Dùng các cách :

  + Hỏi bệnh, khai thác bệnh sử;

  + Khám : nhìn, sờ, gõ, nghe;

  + Cho làm xét nghiệm, nghiệm pháp

  + v.v....

http://tieulun.hopto.org

3.4.2. Đề giả thuyết :

- Cắt nghĩa, giải thích các dữ kiện thu được bằng cách vận dụng khối kiến thức đã học và tích luỹ được nhất là kiến thức Sinh lý bệnh chung và Sinh lý bệnh chuyên ngành. Vận dụng được tối đa các kiến thức cũng là một năng lực phải tập dượt mới hình thành được.

- Nghi tới một số khả năng (bệnh A, B, hay C);

- Loại trừ và khẳng định;

- Đi tới chẩn đoán sơ bộ : đó là giả thuyết ban đầu.

3.4.3. Chứng minh giả thuyết

- Dùng một hay nhiều cách

+ Chỉ định một xét nghiệm chẩn đoán dương tính;

+ Sinh thiết, mổ xác;

+ Điều trị thử.

Những thầy thuốc vận dụng tốt và trung thành với các nguyên tắc của phương pháp thực nghiệm bao giờ cũng đạt chất lượng và hiệu suất cao trong lao động nghiệp vụ.

http://tieulun.hopto.org

KHÁI NIỆM VỀ BỆNH

Mục tiêu

1. Nêu vài nhận xét về các quan niệm chủ yếu về bệnh trong quá khứ.

2. Nêu mức khái quát và mức cụ thể trong mỗi cách xác định về bệnh để định nghĩa một bệnh cụ thể.

3. Phân biệt một bệnh, một quá trình bệnh lý và một trạng thái bệnh lý.

4. Những yếu tố cần đưa vào khi định nghĩa chung về bệnh.

Bệnh là gì ?

Kể từ thời nguyên thủy tới nay, qua bao ngàn năm, khái niệm về bệnh là bất biến điều đó không đúng mà nó thay đổi qua thời gian. Nói chung, sự thay đổi này phụ thuộc chủ yếu vào 2 yếu tố:

- Trình độ văn minh của xã hội đương thời.

- Thế giới quan (bao gồm cả triết học) của mỗi thời đại.

Trong một xã hội, có thể đồng thời xuất hiện nhiều khái niệm về bệnh, kể cả những khái niệm đối lập nhau. Đó là điều bình thường: nó nói lên những quan điểm học thuật khác nhau có thể cùng tồn tại trong khi chờ đợi sự ngã ngũ. Tuy nhiên, trong lịch sử đã có những trường hợp quan điểm chính thống tìm cách đàn áp các quan điểm khác.

Một quan niệm về bệnh bao giờ cũng chi phối chặt chẽ các nguyên tắc chữa bệnh, phòng bệnh. Do vậy nó có vai trò rất lớn trong thực hành.

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM TRONG LỊCH SỬ

1.1. THỜI MÔNG MUỘI

Người nguyên thuỷ khi biết tư duy cho rằng bệnh là sự trừng phạt của các đấng siêu linh đối với con người ở trần thế. Ở đây, có sự lẫn lộn giữa bản chất của bệnh với nguyên nhân gây bệnh (trả lời câu hỏi "bệnh là gì" cũng giống câu hỏi "bệnh do đâu"). Không thể đòi hỏi một quan điểm tích cực hơn khi trình độ con người còn quá thấp kém, với thế giới quan coi bất cứ vật gì và hiện tượng nào cũng có các lực lượng siêu linh can thiệp vào. Đáng chú ý là quan niệm này bước sang thế kỷ 21 vẫn còn tồn tại ở những bộ tộc lạc hậu, hoặc một bộ phận dân cư trong các xã hội văn minh.

Với quan niệm như vậy thì người xưa chữa bệnh chủ yếu bằng cách dùng lễ vật để cầu xin : có thể cầu xin trực tiếp, hoặc thông qua những người làm nghề mê tín dị đoan. Bao giờ cũng vậy, giá trị của lễ vật luôn luôn nhỏ hơn giá trị của điều cầu xin.

Tuy nhiên, trên thực tế người nguyên thuỷ đã bắt đầu biết dùng thuốc, mà không chỉ phó mặc số phận cho thần linh.

http://tieulun.hopto.org

1.2. THỜI CÁC NỀN VĂN MINH CỔ ĐẠI

Trước công nguyên nhiều ngàn năm, một số vùng trên thế giới đã đạt trình độ văn minh rất cao so với mặt bằng chung. Ví dụ : Trung Quốc, Hy Lạp-La Mã, Ai Cập, hay Ấn Độ... Trong xã hội hồi đó đã xuất hiện tôn giáo, tín ngưỡng, văn học nghệ thuật, khoa học (gồm cả y học), và triết học.

Nền y học lúc đó ở một số nơi đã đạt được những thành tựu lớn về y lý cũng như về phương pháp chữa bệnh và đã đưa những quan niệm về bệnh của mình.

1.2.1 Trung Quốc cổ đại

- Khoảng 2 hay 3 ngàn năm trước công nguyên, y học chính thống Trung Quốc chịu ảnh hưởng lớn của triết học đương thời, cho rằng vạn vật được cấu tạo từ 5 nguyên tố (Ngũ hành : Kim, Mộc, Thuỷ, Hoả, Thổ), tồn tại dưới dạng hai mặt đối lập (Âm và Dương) trong quan hệ hỗ trợ hoặc chế áp lẫn nhau (tương sinh hoặc tương khắc).

Các nhà y học cổ đại Trung Quốc cho rằng bệnh là sự mất cân bằng âm dương, và sự rối loạn quan hệ tương sinh tương khắc của Ngũ Hành trong cơ thể.

Từ đó, nguyên tắc chữa bệnh là điều chỉnh lại; kích thích mặt yếu (bổ), chế áp mặt mạnh (tả).

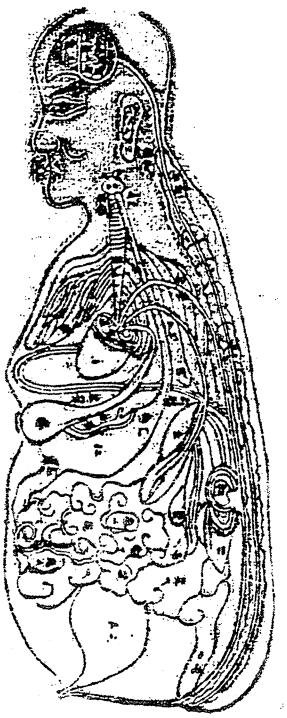
Nhận xét :

- Quan niệm về bệnh ở đây là *duy vật*, các thế lực siêu linh bắt đầu bị loại trừ khỏi vai trò gây bệnh. Cố nhiên, đây mới chỉ là trình độ duy vật hết sức thô sơ (cho rằng vật chất chỉ gồm 5 nguyên tố); và trong nhiều ngàn năm, quan niệm này tỏ ta bất biến, không hề vận dụng được các thành tựu vĩ đại của các ngành khoa học tự nhiên khác vào y học.

- Y lý Trung Quốc cổ đại khá phong phú và chặt chẽ, thực sự có vai trò hướng dẫn cho thực hành, đồng thời có thể tự hào về tính *biện chứng* sâu sắc (cũng như triết học thời đó). Tuy nhiên, trình độ biện chứng ở đây chỉ là rất chung chung, trừu tượng. Do vậy, y lý chỉ dừng lại ở mức lý thuyết (do quan sát và suy luận mà có); chưa thể gọi là đạt mức lý luận (do dùng thực nghiệm kiểm tra và chứng minh mà có). Ví dụ, do chưa có môn Giải Phẫu và Sinh Lý, nên "lục phủ, ngũ tạng" không hẳn là các cơ quan cụ thể, với chức năng xác định, mà có khi là một khái niệm - cho đến bây giờ các khái niệm đó vẫn không có thay đổi gì về cơ bản, mặc dù môn Sinh Lý Học hiện đại đã thu được vô số thành tựu.

- Y học và y lý Trung Quốc cổ đại có những đóng góp rất lớn cho chẩn đoán và chữa bệnh. Ảnh hưởng của nó lan cả sang phương Tây, xâm nhập cả vào y lý của một số nền y học cổ ở châu Âu. Người ta cho rằng chính lý thuyết về "bốn nguyên tố" của Pythagore và "bốn chất dịch" của Hippocrat cũng chịu ảnh hưởng rõ rệt của y lý Trung Quốc cổ đại.

http://tieulun.hopto.org



Hình vẽ "giải phẫu" trong sách y học ở Trung Quốc. Sự sai lầm không bao giờ được cải chính vì không sử dụng phương pháp thực nghiệm. Lý thuyết được hình thành bằng sự suy luận hợp logic trên những sai lầm này

Hình 2.1. Sơ đồ các tạng trong cơ thể

- Trải qua hàng ngàn năm tồn tại và phát triển, nền y học này đã có những đóng góp hết sức to lớn, với vô số bài thuốc phong phú và công hiệu. Tuy nhiên, cho đến khi chủ nghĩa tư bản châu Âu bành trướng sang phương Đông để tìm thuộc địa - đồng thời mang theo y học hiện đại sang châu Á - nó chỉ vẫn dừng lại ở mức y học cổ truyền mà chưa hề có yếu tố hiện đại nào.

- Nguyên nhân : chế độ phong kiến Trung Quốc tồn tại quá lâu, với quan niệm "chết mà không toàn vẹn cơ thể" là điều hết sức đau khổ, nhục nhã cho cả người chết và thân nhân họ (hình phạt nặng nhất : tùng xẻo, năm ngựa xé xác); do vậy môn Giải Phẫu không thể ra đời. Các nhà y học chỉ có thể dùng tưởng tượng và suy luận để mô tả cấu trúc cơ thể. Tiếp sau, là một chuỗi dài những suy luận và suy diễn, mặc dù ít nhiều có đối chiếu với quan sát thực tiễn, nhưng không sao tránh khỏi sai lầm (vì không có thực nghiệm chứng minh). Tuy nhiên, đây vẫn chỉ là những quan sát trực tiếp bằng các giác quan (dù rất tỉ mỉ) - mà không có trang thiết bị hỗ trợ - nên chỉ có thể dừng lại ở hiện tượng và sau đó lại tiếp tục dùng suy luận để mong hiểu được bản chất.

- *Ảnh hưởng tới nước ta* : Trải nhiều ngàn năm, Việt nam chịu ảnh hưởng rất sâu sắc của văn hóa Trung Quốc - gồm cả chữ viết, triết học và y học. Phần cơ bản nhất của "y học Việt Nam" từ hàng ngàn năm (cho đến khi y học hiện đại được thực dân Pháp đưa vào nước ta) là tiếp thu từ y học cổ truyền Trung Quốc. Cho đến nay, phần vận dụng sáng tạo là rất nhỏ so với phần đã tiếp thu được.

- *Thái độ* : cần trân trọng, sử dụng, khai thác và phát triển những gì cha ông ta đã tiếp thu, có vận dụng trong hoàn cảnh cụ thể của Việt Nam và ít nhiều có sáng

http://tieulun.hopto.org

tạo. Cần theo đúng phương châm mà các bậc thầy trường ta đã đề ra từ nửa thế kỷ nay: "khoa học hoá đông y", đồng thời phải hiện đại hoá nó - để tiếp tục đóng góp và có thể hoà nhập vào nền y học chung của thế giới hiện đại. Điều này rất không dễ.

1.2.2. Thời văn minh Hy Lạp và Lã Mã cổ đại.

- Muộn hơn ở Trung Quốc hàng ngàn năm.

Y học cổ ở nhiều nước châu Âu cũng chịu ảnh hưởng khá rõ của Trung Quốc, nổi bật nhất là ở thời Hy lạp - La mã cổ đại.

Gồm hai trường phái lớn.

- *Trường phái Pythagore* (600 năm trước công nguyên): dựa vào triết học đương thời cho rằng vạn vật do 4 nguyên tố tạo thành với 4 tính chất khác nhau: Thổ (khô), Khí (ẩm), Hoả (nóng), Thuỷ (lạnh). Trong cơ thể, nếu 4 yếu tố đó phù hợp về tỷ lệ, tính chất và sự cân bằng : sẽ tạo ra sức khoẻ; nếu ngược lại, sẽ sinh bệnh. Cách chữa bệnh : cũng là điều chỉnh lại, bổ sung cái thiếu và yếu, loại bỏ cái mạnh và thừa.

- *Trường phái Hippocrat* (500 năm trước công nguyên) không chỉ thuần tuý tiếp thu và vận dụng triết học như trường phái Pythagore mà - tiến bộ và cụ thể hơn - đã quan sát trực tiếp trên cơ thể sống. Hippocrat cho rằng cơ thể có 4 dịch, tồn tại theo tỷ lệ riêng, có quan hệ cân bằng với nhau để tạo ra sức khoẻ. Đó là:

- *Máu đỏ* : do tim sản xuất, mang tính nóng; ông nhận xét rằng khi cơ thể lâm vào hoàn cảnh nóng (sốt) thì tim đập nhanh và mặt, da đều đỏ bừng. Đó là do tim tăng cường sản xuất máu đỏ.

- *Dịch nhầy* : không mầu, do não sản xuất, thể hiện tính lạnh; xuất phát từ nhận nhận xét : khi cơ thể bị lạnh thì dịch mũi chảy ra rất nhiều; ngược lại, khi niêm dịch xuất tiết nhiều cũng là lúc cơ thể nhiễm lạnh.

- *Máu đen* :do lách sản xuất, mang tính ẩm.

- *Mật vàng* : do gan sản xuất, mang tính khô.

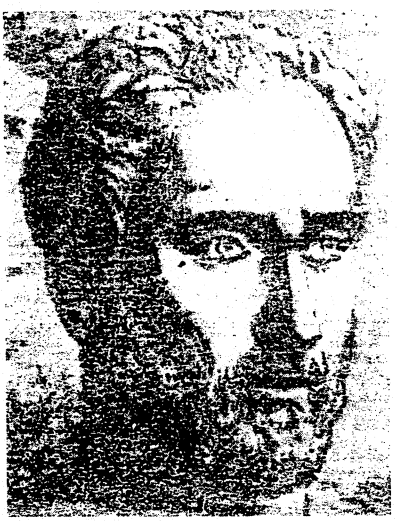
Bệnh là sự mất cân bằng về tỷ lệ và quan hệ giữa 4 dịch đó. Lý thuyết của Hypocrat có ảnh hưởng rất lớn đối với y học Châu Âu thời cổ đại. Bản thân Hypocrat là nhà y học cổ truyền vĩ đại, có công lao rất lớn; ví dụ đã tách y học khỏi ảnh hưởng của tôn giáo, chủ trương chẩn đoán bằng phát hiện triệu chứng khách quan, đề cao đạo đức y học; ông cũng được coi là tác giả của "lời thề thầy thuốc" truyền tụng đến ngày nay.

Nhận xét:

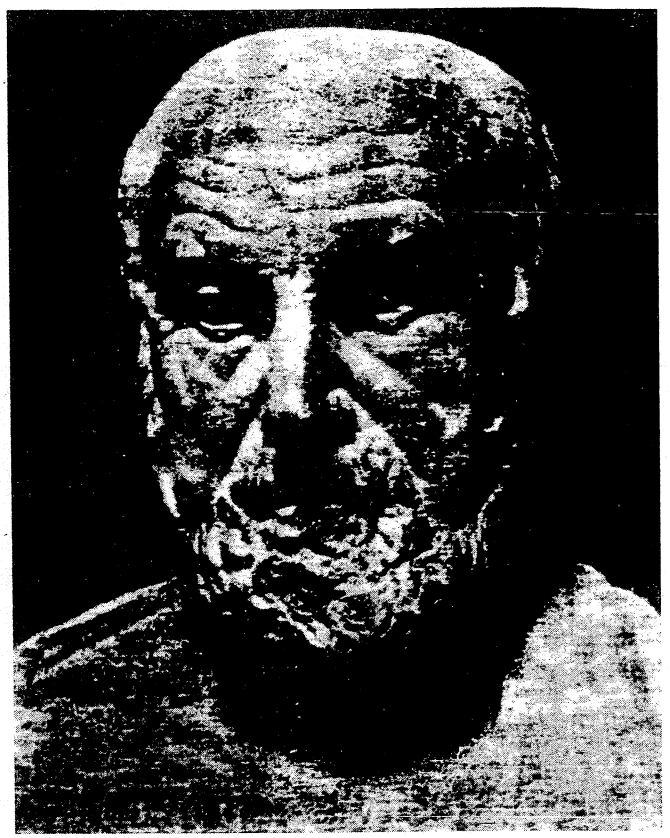
- Quan niệm về bệnh khá duy vật và biện chứng (tuy còn thô thiển). Có thể nói đây là đặc điểm dễ đạt được khi lý thuyết còn sơ sài, dừng lại ở trình độ chung chung và trừu tượng. Tuy nhiên, những quan sát trực tiếp của Hippocrat lại khá cụ thể (4 dịch là có thật) và cho phép kiểm chứng được. Nhờ vậy, các thế hệ sau có điều kiện kiểm tra, sửa đổi, và phát triển nó, nhất là khi phương pháp thực nghiệm được áp dụng vào y học, đưa y học cổ truyền tiến lên hiện đại. Chính do vậy, Hippocrat được

http://tieulun.hopto.org

thừa nhận là ông tổ của y học nói chung (cả y học cổ truyền và hiện đại). Cần nói thêm rằng sau Hippocrat là Galen, một thầy thuốc đầy uy quyền và bảo thủ, giáo điều, đã kìm hãm sự phát triển của y học tới mấy trăm năm, kể cả sau khi ông đã mất.



Hình 2.2. Pythagore - một ông tổ của y học cổ truyền phương Tây



Hình 2.3. Hippocrate (460 - 377 TCN)

1.2.3. Các nền văn minh khác

a) Cổ Ai Cập :

Dựa vào thuyết Pneuma (sinh khí) cho rằng khí đem lại sinh lực cho cơ thể. Cơ thể phải thường xuyên hô hấp để đưa sinh khí vào. Bệnh là do hít phải khí "xấu", không trong sạch. Từ đó, các nhà y học đề ta những nguyên tắc chữa bệnh.

b) Cổ Ấn Độ :

Y học chính thống chịu ảnh hưởng sâu sắc của triết học đạo Phật cho rằng cuộc sống là một vòng luân hồi (gồm nhiều kiếp), mỗi kiếp trải qua 4 giai đoạn: sinh, lão,

http://tieulun.hopto.org

bệnh, tử. Như vậy, bệnh là điều không thể tránh khỏi. Tuy nhiên, các nhà y học cổ Ấn độ vẫn sáng tạo được rất nhiều phương thuốc công hiệu (vật chất) để chữa bệnh. Đạo Phật còn cho rằng con người có linh hồn (vĩnh viễn tồn tại), nếu nó còn ngự trị trong thể xác (tồn tại tạm thời) là sống, đe doạ thoát khỏi thể xác là bệnh, thoát hẳn khỏi thể xác là chết.

1.3. THỜI KỲ TRUNG CỔ VÀ PHỤC HƯNG

1.3.1. Thời kỳ Trung cổ

- Ở Châu Âu thời kỳ Trung cổ (thế kỷ 4-12) được coi là "đêm dài" vì diễn ra suốt 8 thế kỷ dưới sự thống trị tàn bạo và hà khắc của nhà thờ, tôn giáo và chế độ phong kiến.

Nguyên nhân : sự cuồng tín vào những lý thuyết mang tính tôn giáo khiến các giáo sĩ (dựa vào cường quyền) sẵn sàng đàn áp khốc liệt các ý kiến đối lập. Tuy nhiên, nguyên nhân sâu xa hơn là tầng lớp giáo sĩ và phong kiến muốn bảo vệ lâu dài đặc quyền thống trị của họ.

+ Các quan điểm tiến bộ bị đàn áp nếu trái với những tín điều trong kinh thánh, khoa học lâm vào tình trạng trì trệ và thụt lùi. Các nhà khoa học tiến bộ (Brno, Gallilê...) bị khủng bố.

+ Quan niệm chính thống về bệnh tỏ ra rất mê muội (sự trừng phạt của Chúa đối với tội lỗi của con người), không coi trọng chữa bằng thuốc (thay bằng cầu xin), y lý phải tuân theo các giáo lý của nhà thờ (mỗi vị thánh trấn giữ một bộ phận trong cơ thể), một số giáo sĩ cấm đọc sách thuốc... Những nhà y học có quan điểm tiến bộ bị ngược đãi.

Tuy vậy, cuối thời Trung cổ vẫn lác đác có vài quan niệm duy vật, nhưng rất sơ sài (Paracelsus (1493-1541) cho rằng lưu huỳnh có vai trò biểu hiện sức mạnh của linh hồn, trí tuệ, còn thuỷ ngân và muối có vai trò trong duy trì sức mạnh thể chất. Tuy vậy, các quan điểm này không được coi là chính thống nên ít ảnh hưởng trong giới y học.

1.3.2. Thời Phục Hưng

Thế kỷ 16 -17, xã hội thoát khỏi thần quyền, văn học nghệ thuật và khoa học phục hưng lại nở rộ, với nhiều tên tuổi như Newton, Descarte, Toricelli, Vesali, Harvey...

Giải Phẫu học (Vesali, 1414-1564) và Sinh Lý học (Harvey, 1578-1657) ra đời, đặt nền móng vững chắc để y học từ cổ truyền tiến vào thời kỳ hiện đại. Nhiều thuyết tiến bộ về y học liên tiếp xuất hiện. Tính duy vật tuy còn thô sơ, tính biện chứng vẫn còn máy móc, nhưng so với thời kỳ y học cổ truyền thì đã có những bước tiến nhảy vọt về chất.

Đáng chú ý là :

- Mỗi thuyết đều cụ thể hơn trước (giảm mức độ trừu tượng) khiến có thể dùng thực nghiệm kiểm tra dễ dàng (để thừa nhận hoặc bác bỏ); đồng thời có tác dụng

http://tieulun.hopto.org

giảm bớt tính nghệ thuật, tăng thêm tính khoa học và tính chính xác trong hành nghề của người thầy thuốc.

- Các thuyết đều cố vận dụng các thành tựu mới nhất của các khoa học khác : Cơ, Lý, Hoá, Sinh, Sinh lý, Giải phẫu. Vài ví dụ :

- ***Thuyết cơ học (Descarte):*** coi cơ thể như một cỗ máy, ví tim như cái máy bơm, mạch máu là các ống dẫn; các xương như những đòn bẩy và hệ cơ như các lực. Bệnh được ví như sự "trục trặc" của máy móc...

- ***Thuyết hoá học (Sylvius 1614-1672):*** coi bệnh tật là do sự thay đổi tỷ lệ các hoá chất trong cơ thể, hoặc sự rối loạn của các phản ứng hoá học.

- ***Thuyết lực sống (Stalil, 1660- 1734) :*** các nhà sinh học hồi đó cho rằng các sinh vật có những hoạt động sống và không bị thối rữa là nhờ trong chúng có cái gọi là lực sống (vitalisme). Lực sống cũng chi phối sức khoẻ và bệnh tật của cơ thể bằng lượng và chất của nó.

- Vân vân...

1.3.3. Thế kỷ 18 - 19

Đây là thời kỳ phát triển của y học hiện đại, với sự vững mạnh của 2 môn Giải Phẫu Học và Sinh Lý Học. Nhiều môn y học và sinh học đã ra đời. Ở các nước phương Tây, y học cổ truyền hoàn toàn tiến sang thời y học hiện đại. Phương pháp thực nghiệm từ vật lý học được ứng dụng một cách phổ biến và có hệ thống vào y học đã mang lại rất nhiều thành tựu.

Rất nhiều quan niệm về bệnh ra đời, với đặc điểm nổi bật là dựa trên những kết quả đã được thực nghiệm kiểm tra và khẳng định.

Một số quan niệm chủ yếu

- *Thuyết bệnh lý tế bào* : Wirchow vĩ đại là người sáng lập môn Giải Phẫu Bệnh cho rằng bệnh là do các tế bào bị tổn thương, hoặc các tế bào tuy lành mạnh nhưng thay đổi về số lượng (heterometric), về vị trí (heterotopic) và về thời điểm xuất hiện (heterocromic).

- *Thuyết rối loạn hằng định nội môi* : Claud Benard - nhà Sinh Lý học thiên tài, người sáng lập môn Y học Thực nghiệm (tiền thân của Sinh Lý Bệnh) - đã đưa thực nghiệm vào y học một cách hệ thống và sáng tạo, đã đề ra khái niệm "hằng định nội môi", thì cho rằng bệnh xuất hiện khi có rối loạn cân bằng này trong cơ thể.

- Muộn hơn, sang thế kỷ 19-20, Frend (1856-1939) và môn đệ cho rằng bệnh là do rối loạn và mất cân bằng giữa ý thức, tiềm thức, bản năng. Một quan niệm khác: Môn đệ Pavlov lạm dụng quá mức các công trình của ông thì cho rằng bệnh là kết quả của sự rối loạn hoạt động phản xạ của thần kinh cao cấp. Các khái niệm này có đóng góp nhất định trong một phạm vi nào đó, đồng thời cũng biểu hiện những thiên lệch.

http://tieulun.hopto.org

2. QUAN NIỆM VỀ BỆNH HIỆN NAY

2.1. NHỮNG YẾU TỐ LIÊN QUAN.

2.1.1. Hiểu về bệnh qua quan niệm về sức khoẻ

- WHO/OMS (1946) đưa ra định nghĩa : "Sức khoẻ là tình trạng thoải mái về tinh thần, thể chất và giao tiếp xã hội, chứ không phải chỉ là vô bệnh, vô tật". Đây là định nghĩa mang tính mục tiêu xã hội, "để phấn đấu", được chấp nhận rất rộng rãi.

- Tuy nhiên dưới góc độ y học, cần có những định nghĩa phù hợp và chặt chẽ hơn. Các nhà y học cho rằng " Sức khoẻ là *tình trạng lành lặn của cơ thể* về cấu trúc, chức năng, cũng như khả năng điều hoà giữ cân bằng nội môi, phù hợp và thích nghi với sự thay đổi của hoàn cảnh".

2.1.2. Những yếu tố để định nghĩa bệnh

Đa số các tác giả đều đưa vào khái niệm bệnh những yếu tố sau:

+ Sự tổn thương, lệch lạc, rối loạn trong cấu trúc và chức năng (từ mức phân tử, tế bào, mô, cơ quan đến mức toàn cơ thể). Một số bệnh trước kia chưa phát hiện được tổn thương siêu vi thể, nay đã quan sát được. Một số bệnh đã được mô tả đầy đủ cơ chế phân tử - như bệnh thiếu vitamin B1.

+ Do những nguyên nhân cụ thể, có hại; đã tìm ra hay chưa tìm ra.

+ Cơ thể có quá trình phản ứng nhằm loại trừ tác nhân gây bệnh, lập lại cân bằng, sửa chữa tổn thương. Trong cơ thể bị bệnh vẫn có sự duy trì cân bằng nào đó, mặc dù nó đã lệch ra khỏi giới hạn sinh lý. Hậu quả của bệnh tuỳ thuộc vào tương quan giữa quá trình gây rối loạn, tổn thương và quá trình phục hồi, sửa chữa;

+ Bệnh làm giảm khả năng thích nghi với ngoại cảnh; giảm chất lượng cuộc sống.

+ Với người, có tác giả đề nghị thêm: bệnh làm giảm khả năng lao động và khả năng hoà nhập xã hội.

2.1.3. Mức trừu tượng và mức cụ thể trong xác định (định nghĩa) bệnh

a) Mức trừu tượng cao nhất khi xác định tổng quát về bệnh

Nó phải bao hàm được mọi biểu hiện (dù rất nhỏ) mang tính bệnh lý (như đau đớn, mất ngủ). Đồng thời, do có tính khái quát cao, nó còn mang cả tính triết học. Vậy một biểu hiện như thế nào được xếp vào khái niệm "bệnh"?.

Ví dụ, đã có định nghĩa : "Bệnh là tình trạng tổn thương hoặc rối loạn về cấu trúc và chức năng, dẫn tới mất cân bằng nội môi và giảm khả năng thích nghi với ngoại cảnh".

Hoặc "Bệnh là sự rối loạn các hoạt động sống của cơ thể và mối tương quan với ngoại cảnh, dẫn đến giảm khả năng lao động".

"Bệnh là sự thay đổi về lượng và chất các hoạt động sống của cơ thể do tổn thương cấu trúc và rối loạn chức năng, gây ra do tác hại từ môi trường hoặc từ bên trong cơ thể ".v.v..

http://tieulun.hopto.org

Định nghĩa loại này đòi hỏi phải bao hàm được mọi trường hợp bệnh lý, từ rất nhỏ tới rất lớn. Nó giúp ta phân biệt bệnh tật với khoẻ mạnh, mà đôi khi ranh giới giữa hai khái niệm đối lập này rất khó xác định.

Một thầy thuốc nổi tiếng đã nói : khó nhất là khẳng định một người là "hoàn toàn khỏe mạnh", không có một chút bất thường nào...

Định nghĩa loại này giúp ích rất nhiều cho việc nâng cao tư duy và nhận thức. Tuy nhiên, tính thực tiễn của định nghĩa không lớn.

b) Giảm mức trừu tượng hơn nữa, người ta định nghĩa bệnh như quá trình bệnh lý chung.

Đó là tình trạng bất thường gặp phổ biến (trong nhiều cơ thể bị các bệnh khác nhau), có tính chất tương tự nhau, không phụ thuộc nguyên nhân, vị trí tổn thương, loài, và cùng tuân một qui luật.

Ví dụ : quá trình viêm. Tương tự, ta có: sốt, u, rối loạn chuyển hoá... Trong giáo trình Sinh Lý Bệnh, chúng được xếp vào phần *Các quá trình bệnh lý điển hình.*

Định nghĩa loại này bắt đầu có ứng dụng trong thực tiễn lâm sàng, đồng thời vẫn giúp ta khái quát hoá về bệnh.

c) Tăng mức cụ thể hơn nữa, khi ta cần xác định loại bệnh

Nói khác, đó là quan niệm coi mỗi *bệnh* như một "đơn vị phân loại" (nosological unit). Ví dụ, khi ta nói : bệnh viêm phổi (không phải viêm nói chung), bệnh sốt thương hàn (không phải sốt nói chung), bệnh ung thư da (mà không phải quá trình u nói chung)...

Một trong những định nghĩa "thế nào là một bệnh" hiện nay đang lưu hành là: "bệnh là bất kỳ sự sai lệnh hoặc tổn thương nào về cấu trúc và chức năng của bất kỳ bộ phận, cơ quan, hệ thống nào của cơ thể biểu hiện bằng một bộ triệu chứng đặc trưng giúp cho thầy thuốc có thể chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt, mặc dù nhiều khi ta chưa rõ về nguyên nhân, về bệnh lý học và tiên lượng" (Từ điển y học Dorlands 2000).

Định nghĩa ở mức này rất có ích trong thực tiễn : để phân lập một bệnh, và để đề ra tiêu chuẩn chẩn đoán nó. Tìm cách chữa và xác định thế nào là khỏi bệnh và mức độ khỏi.

Hiện nay, y học thống kê được trên 1000 bệnh khác nhau ở người và gần đây phát hiện thêm những bệnh mới (bệnh Lyme, bệnh AIDS, bệnh Alzheimer ...).. Cố nhiên ngoài định nghĩa chung "thế nào là một bệnh", mỗi bệnh cụ thể còn có một định nghĩa riêng của nó để không thể nhầm lẫn với bất kỳ bệnh nào khác. Chẳng hạn, định nghĩa viêm phổi, lỵ, hen, sởi...

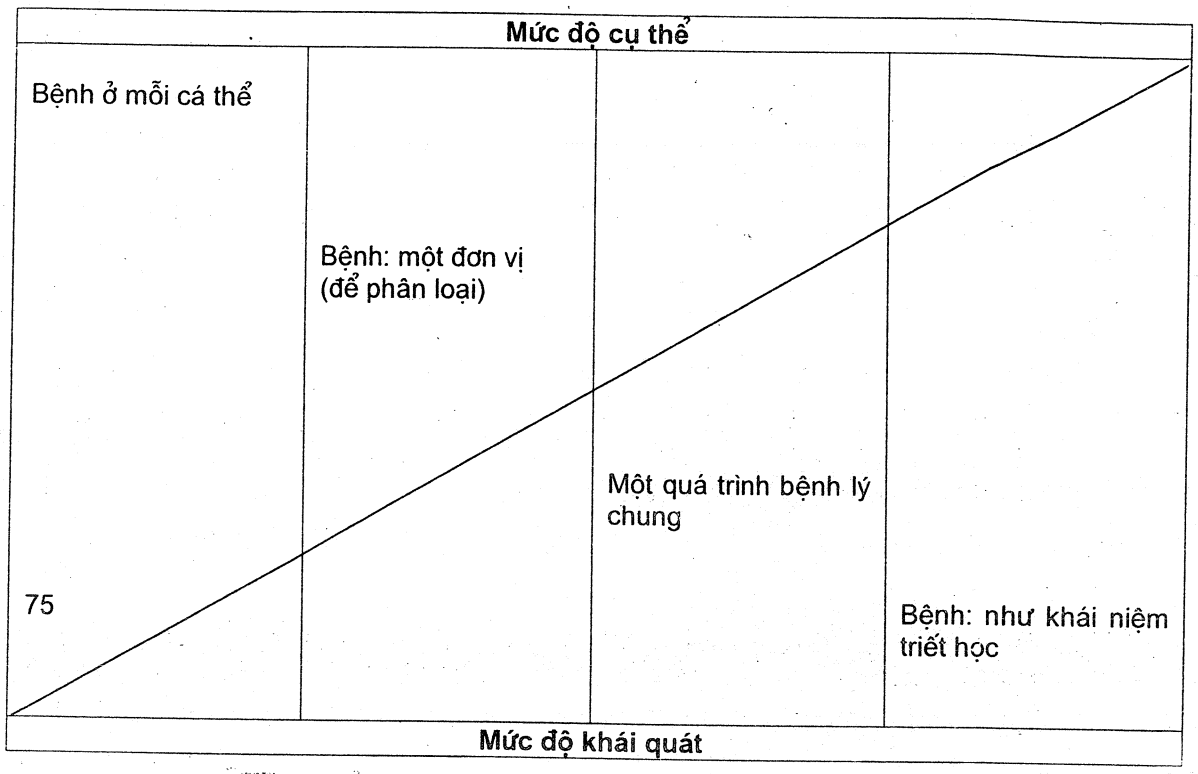
d) Cụ thể nhất là xác định bệnh ở mỗi bệnh nhân cụ thể.

Dù một bệnh nào đó đã có định nghĩa chung, ví dụ bệnh viêm phổi; nhưng viêm phổi ở bệnh nhân A không giống ở bệnh nhân B.

http://tieulun.hopto.org

Loại định nghĩa này rất có ích trong tác nghiệp hàng ngày. Nó giúp thầy thuốc chú ý đến đặc điểm của từng người riêng biệt.

Dưới đây là sơ đồ tóm tắt



Sơ đồ : *Các định nghĩa bệnh từ khái quát đến cụ thể*

3. VÀI KHÁI NIỆM VÀ THUẬT NGỮ LIÊN QUAN

3.1. YẾU TỐ XÃ HỘI VÀ BỆNH Ở NGƯỜI

Bệnh của người

Có những bệnh và nguyên nhân gây bệnh riêng cho người mà động vật ít mắc hoặc ít chịu ảnh hưởng; thậm chí không mắc :

- Bệnh do thay đổi môi trường sinh thái;
- Bệnh do nghề nghiệp;
- Bệnh do rối loạn hoạt động tâm thần;
- Bệnh phản vệ.

http://tieulun.hopto.org

Thay đổi cơ cấu và tính chất bệnh do sự tiến bộ xã hội

- Xã hội lạc hậu: đặc trưng bằng các bệnh nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng, xơ gan, ung thư gan...

- Xã hội công nghiệp : nổi bật là chấn thương, tai nạn lao động và giao thông, béo phì, tim mạch, ung thư, bệnh tuổi già...

- Xưa, sốt rét rất phổ biến ở vùng Địa Trung Hải, nay hầu như không còn nữa.

- Tính chất bệnh lao ngày nay khác nhiều với lao được mô tả trước đây 30 năm.

3.2. XẾP LOẠI BỆNH

Có nhiều cách, mỗi cách đều mang những lợi ích nhất định (về nhận thức và về thực hành). Do vậy, chúng tồn tại mà không phủ định nhau.

Trên thực tế, người ta đã phân loại bệnh theo:

- *Cơ quan mắc bệnh*: bệnh tim, bệnh phổi, bệnh gan... Mỗi bệnh loại này đã có riêng một chuyên khoa nghiên cứu và điều trị.

- *Nguyên nhân gây bệnh*: bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nghề nghiệp...

- *Tuổi và giới*: bệnh sản phụ, bệnh nhi, bệnh lão khoa...

- *Sinh thái, địa dư* : bệnh xứ lạnh, bệnh nhiệt đới...

- *Bệnh sinh*: bệnh dị ứng, bệnh tự miễn, sốc, bệnh có viêm...

3.3. CÁC THỜI KỲ CỦA MỘT BỆNH.

Điển hình, một bệnh cụ thể gồm 4 thời kỳ, mặc dù nhiều khi có thể thiếu một thời kỳ nào đó.

- *Thời kỳ ủ bệnh* (tiềm tàng): không có biểu hiện lâm sàng nào nhưng ngày nay bằng các biện pháp hiện đại, nhiều bệnh đã được chẩn đoán ngay từ thời kỳ này. Nhiều bệnh quá cấp tính do các tác nhân quá mạnh, có thể không có thời kỳ này (chết do bỏng, giật điện, mất máu quá lớn...).

- *Thời kỳ khởi phát*: xuất hiện một số triệu chứng đầu tiên (khó chẩn đoán chính xác). Xét nghiệm có vai trò rất lớn.

- *Thời kỳ toàn phát*: triệu chứng đầy đủ và điển hình nhất. Tuy nhiên vẫn có những thể không điển hình.

- *Thời kỳ kết thúc*: Có thể khác nhau tuỳ bệnh, tuỳ cá thể: khỏi, chết, di chứng, trở thành mạn tính...(xem bài Bệnh sinh).

Tuy nhiên, nhiều bệnh, hoặc nhiều thể bệnh có thể thiếu một hay hai thời kỳ nào đó. Ví dụ, bỏng toàn thân, hoặc điện giật không có thời kỳ ủ bệnh.

http://tieulun.hopto.org

3.4. QUÁ TRÌNH BỆNH LÝ VÀ TRẠNG THÁI BỆNH LÝ

3.4.1 Quá trình bệnh lý

Một tập hợp các phản ứng tại chỗ và toàn thân trước tác nhân gây bệnh, *diễn biến theo thời gian*, dài hay ngắn tuỳ thuộc vào tương quan giữa yếu tố gây bệnh và đặc tính đề kháng của cơ thể.

Quá trình bệnh lý có thể vẫn diễn biến khi nguyên nhân đã ngừng tác dụng. Ví dụ: trong bỏng, tác nhân gây bệnh - là nhiệt độ cao - chỉ tác dụng trong vài phút, nhưng quá trình bệnh lý ở người bị bỏng diễn ra hàng tháng. Viêm, sốt, dị ứng, mất máu, u... đều có quá trình bệnh lý đặc trưng của chúng.

3.4.2. Trạng thái bệnh lý

Cũng là quá trình bệnh lý, nhưng diễn biến hết sức chậm chạp (năm, thập kỷ), có khi được coi như không diễn biến. Một cánh tay bị liệt vĩnh viễn là một quá trình bệnh lý, vì các cơ teo dần theo thời gian. Nhưng khi nó đã teo tối đa : có thể được coi là trạng thái bệnh lý. Khi một sẹo đã hình thành đầy đủ : cũng được coi là trạng thái bệnh lý.

- Trong đa số trường hợp trạng thái bệnh lý là hậu quả của quá trình bệnh lý (vết thương đưa đến sẹo, loét dạ dầy đưa đến hẹp môn vị, chấn thương đưa đến cụt chi...).

- Đôi khi, trạng thái bệnh lý chuyển thành quá trình bệnh lý (vết loét mạn tính ở dạ dầy chuyển thành ung thư).

- Cũng có khi, có quá trình bệnh lý hoặc có trạng thái bệnh lý nhưng không kèm theo bệnh (trừ khi chúng mạnh lên, hoặc cơ thể yếu đi). Ví dụ, viêm nang lông chỉ là quá trình bệnh lý, nhưng sẽ là bệnh nếu phát triển thành nhọt.

4. DIỄN BIẾN VÀ KẾT THÚC CỦA BỆNH

4.1. CÁC THỜI KỲ CỦA MỘT BỆNH.

Thông thường, người ta chia quá trình bệnh ra 4 thời kỳ. Điều này đúng với đa số bệnh, nhất là bệnh nhiễm khuẩn và bệnh mạn tính.

4.1.1. Thời kỳ tiềm tàng

Kể từ lúc bệnh nguyên tác dụng lên cơ thể cho đến khi xuất hiện những dấu hiệu đầu tiên. Nói khác, ở thời kỳ này các triệu chứng hoàn toàn chưa biểu hiện, chưa thể chẩn đoán bằng lâm sàng. Đối với các bệnh nhiễm khuẩn, đó là thời kỳ *ủ bệnh*.

Thời kỳ tiềm tàng có thể rất ngắn (khi ngộ độc cấp diễn, trong sốc phản vệ, mất máu đột ngột...), hoặc được coi như không có (như trong điện giật, bỏng...). Cũng có khi thời kỳ tiềm tàng rất dài, ví dụ nhiều tháng, nhiều năm (bệnh dại, bệnh hủi, bệnh AIDS...).

http://tieulun.hopto.org

- Trong thời kỳ này cơ thể huy động các biện pháp bảo vệ và thích nghi nhằm đề kháng với tác nhân gây bệnh, do vậy bệnh khởi phát (sớm, muộn, nặng, nhẹ...) là không hoàn toàn giống nhau giữa các cá thể cùng mắc một bệnh.

4.1.2. Thời kỳ khởi phát

Từ khi vài biểu hiện đầu tiên cho tới khi có đầy đủ các triệu chứng điển hình của bệnh. Dài hay ngắn khác nhau tuỳ mỗi bệnh. Nhiều bệnh có những dấu hiệu đặc trưng khiến thầy thuốc có thể chẩn đoán sớm mà không cần chờ tới lúc đầy đủ triệu chứng. Ví dụ, trong bệnh sởi thì các vết Koplick hiện ra ngay ngày đầu ở mặt trong má. Ngược lại, rất khó chẩn đoán các bệnh mạn tính trong thời kỳ này.

4.1.3. Thời kỳ toàn phát

Các triệu chứng đặc trưng của bệnh xuất hiện đầy đủ khiến khó nhầm với bệnh khác. Độ dài cũng tương đối ổn định, trừ trường hợp các bệnh mạn tính. Tuy nhiên, cũng có thể gặp những trường hợp thiếu một số triệu chứng nào đó (gọi là các thể không điển hình của một bệnh).

4.1.4. Thời kỳ kết thúc

Bệnh có nhiều cách kết thúc, trải ra từ khỏi hoàn toàn cho đến tử vong. Các cách kết thúc chủ yếu của một bệnh là :

a) Khỏi bệnh :

Cần quan niệm rằng khi yếu tố gây bệnh tác hại lên cơ thể, lập tức đã có sự đề kháng, tự hàn gắn và phục hồi. Do vậy, khỏi bệnh cũng là một quá trình, trong đó gồm sự loại trừ các yếu tố gây tổn thương (có thể có, hay không có bệnh nguyên), đồng thời quá trình phục hồi cấu trúc và chức năng chiếm ưu thế so với quá trình tổn thương và rối loạn.

Về mức độ lành bệnh, người ta chia ra :

- *Khỏi hoàn toàn* : hết hẳn bệnh, cơ thể hoàn toàn phục hồi trạng thái sức khoẻ như khi chưa mắc bệnh. Nhiều cơ quan trong cơ thể có khả năng *tái sinh* rất mạnh (sự sinh sản tế bào máu) : đó là cơ sở để giúp cơ thể khỏi bệnh hoàn toàn. Với bệnh của con người, thì khỏi hoàn toàn được đo bằng khả năng lao động và hoà nhập xã hội. Ví dụ, số lượng và chất lượng hồng cầu hoàn toàn hồi phục sau tai nạn mất máu cấp. Có ý kiến cho rằng không bao giờ cơ thể trở về trạng thái trước khi mắc bệnh mà ít nhiều có thay đổi (có lợi : tạo ra miễn dịch; hoặc có hại : suy giảm sức khoẻ và tuổi thọ mặc dù không nhận ra - trừ khi mắc liên tiếp nhiều bệnh).

- *Khỏi không hoàn toàn* : bệnh không hết hẳn, hoặc toàn trạng không thể trở về như khi chưa mắc bệnh; ví dụ, cánh tay bị thương yếu đi rõ rệt mặc dù vết thương đã lành hẳn, hoặc van tim đã được thay thế nhưng công suất của tim chưa thể như cũ . Nhiều cơ quan trong cơ thể có khả năng hoạt động bù rất mạnh (cơ thể vẫn không biểu hiện bệnh nếu mất 3/4 gan, 1,5 quả thận, 3/5 phổi...), do vậy nhiều trường hợp khỏi không hoàn toàn bị đánh giá sai là khỏi hoàn toàn (gan xơ, mất 50% tế bào nhu

http://tieulun.hopto.org

mô vẫn chưa có biểu hiện suy gan). Tuy nhiên, vẫn có nhiều trường hợp rất khó phân biệt với khỏi hoàn toàn; ví dụ : khi cắt bỏ một thận, thận thứ hai vẫn đảm bảo tốt chức năng đào thải (bệnh nhân vẫn lao động và hoà nhập xã hội tốt cho đến cuối đời).

Ngoài ra, khỏi không hoàn toàn còn gồm :

- *Để lại di chứng*: bệnh đã hết, nhưng hậu quả về giải phẫu và chức năng thì vẫn còn lâu dài (sau viêm não, trí khôn sút giảm; gãy xương đã liền nhưng có di lệch, khó cử động; viêm nội tâm mạc đã hết nhưng để lại di chứng hẹp van tim; xuất huyết não đưa đến liệt một chi...). Nói chung, gọi là di chứng, nếu nó không diễn biến để tiến tới nặng thêm. Nhiều di chứng có thể khắc phục một phần hay toàn phần nhờ sự tiến bộ của y học.

- *Để lại trạng thái bệnh lý* : diễn biến rất chậm, và đôi khi có thể xấu đi. Khó khắc phục. Ví dụ, do chấn thương, bị cắt cụt một ngón tay; vết thương còn để lại sẹo lớn...

b) Chuyển sang mạn tính

Tức là giảm hẳn tốc độ tiến triển. Không kể những bệnh diễn biến mạn tính ngay từ đầu (xơ gan, vữa xơ động mạch), còn có những bệnh từ cấp tính chuyển sang mạn tính. Có thể có những thời kỳ được coi như đã khỏi, hoặc đã ngừng diễn biến, hoặc diễn biến hết sức chậm, nhưng sẽ *tái phát* và có thể có những đợt cấp (tiến triển nhanh hơn). Nhiều trường hợp bệnh mạn tính chưa có cách chữa, hoặc chỉ mong nó ngừng lại mà không mong nó lùi lại.

- Có bệnh không bao giờ mạn tính (sốc, mất máu lớn, tả, điện giật...);

- và có bệnh lại rất dễ chuyển sang mạn tính (viêm đại tràng, lỵ amip, lao khớp...), mà nguyên nhân thường do: *yếu tố bệnh nguyên khó khắc phục (lao, ung thư); *cơ thể đề kháng kém; *sai lầm trong chẩn đoán (muộn) hoặc trong điều trị.

Người ta phân biệt *tái phát* và *tái nhiễm* (mắc lại) : cả hai đều là mắc lại bệnh cũ, nhưng một bên thì bệnh nguyên vẫn tồn tại trong cơ thể, nay tiếp tục gây bệnh; còn một bên là đã hết bệnh nguyên trong cơ thể, nay lại từ ngoài xâm nhập cơ thể. Sốt rét có khi là tái phát, có khi là tái nhiễm.

c) Chuyển sang bệnh khác :

Viêm gan do virus sau khi khỏi vẫn có một tỷ lệ chuyển thành xơ gan; rồi từ xơ gan lại có thể chuyển thành ung thư gan. Viêm màng trong tim dễ chuyển thành bệnh van tim, từ viêm họng có thể mắc tiếp viêm cầu thận...

4.2. KẾT THÚC CỦA BỆNH (TỬ VONG).

4.2.1. Chết

Là một cách kết thúc của bệnh, nhưng đó là một *quá trình*, mặc dù có khi chỉ kéo dài vài chục giây hay năm-bảy phút, cũng có khi kéo dài vài ngày - được nghiên cứu dưới cái tên là *tình trạng cuối cùng* (của cuộc sống).

http://tieulun.hopto.org

- Hiện nay, hầu hết tử vong là do bệnh, rất ít trường hợp tử vong thuần túy do già. Dù vậy, trạng thái cuối cùng vẫn tương tự nhau. Theo một tính toán, tuổi thọ con người có thể kéo dài tới 200 năm. Thực tế, đã có trường hợp sống trên 150 năm.

4.2.2. Các giai đoạn

Quá trình tử vong, trong trường hợp điển hình, gồm 2- 4 giai đoạn.

a) Giai đoạn tiền hấp hối

Kéo dài nhiều giờ tới vài ngày, biểu hiện bằng khó thở, hạ huyết áp (60 mm Hg), tim nhanh và rất yếu; tri giác giảm (có thể lú lẫn, hôn mê).

b) Giai đoạn hấp hối

Các chức năng dần dần suy giảm toàn bộ, kể cả có rối loạn (co giật, rối loạn nhịp tim, nhịp thở...). Kéo dài 2 - 4 phút (có thể ngắn hơn hoặc dài tới 5 - 10 phút).

c) Giai đoạn chết lâm sàng

Các dấu hiệu bên ngoài (biểu hiện về lâm sàng) của sự sống không còn nữa (thở, tim đập, co đồng tử...) do các trung tâm sinh tồn ở não ngừng hoạt động. Tuy nhiên, nhiều tế bào của cơ thể vẫn còn sống - kể cả não - thậm chí vẫn còn hoạt động chức năng. Ví dụ, bạch cầu vẫn thực bào. Nhiều trường hợp chết lâm sàng vẫn còn có thể hồi phục, nhất là nếu chết đột ngột ở một cơ thể không suy kiệt. Trừ khi não đã chết hẳn.

d) Giai đoạn chết sinh học

Não chết hẳn, điện não chỉ là số không, do vậy hết khả năng hồi phục. Tuy nhiên, những tế bào quen chịu đựng thiếu oxy vẫn còn sống và hoạt động khá lâu (tính theo phút hoặc giờ). Cơ quan lấy ra còn có thể ghép cho cơ thể khác.

4.2.3. Cấp cứu - hồi sinh

- Trường hợp có chết đột ngột ở một cơ thể không suy kiệt, ví dụ do tai nạn (thường không có giai đoạn tiền hấp hối, còn giai đoạn hấp hối rất ngắn - hoặc cũng không có) thì còn có thể hồi sinh khi đã chết lâm sàng, chủ yếu bằng hồi phục hô hấp (dùng máy hoặc thổi ngạt), và nếu tim đã ngừng cũng cần khẩn trương hồi phục (kích thích bằng máy, hay bóp ngoài lồng ngực). Trái lại, chết sau một quá trình suy kiệt (thường hấp hối kéo dài) thì không thể áp dụng các biện pháp hồi sinh.

- Não chịu được thiếu oxy trong 6 phút, do vậy, nếu tỉnh lại sau 6 phút trên lâm sàng, có thể để lại di chứng não (nhẹ hay nặng, tạm thời hay vĩnh viễn). Trường hợp đặc biệt (lạnh, mất máu cấp) não có thể chịu đựng trên 6 phút.

http://tieulun.hopto.org

ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH NGUYÊN HỌC

Mục tiêu

1. *Nhận xét sơ lược về các thuyết bệnh nguyên trong quá khứ.*
2. *Nêu quan niệm hiện nay về bệnh nguyên.*
3. *Xếp loại đại cương các nguyên nhân gây bệnh và cho ví dụ.*

1. KHÁI NIỆM MỞ ĐẦU

Thời mông muội, con người cho rằng bệnh là kết quả của sự trừng phạt con người do các thế lực siêu linh thực hiện. Quan niệm này kéo dài hàng trăm ngàn năm, đến nay vẫn còn rơi rớt lại.

Dần dần, y học tìm ra rất nhiều nguyên nhân gây bệnh cụ thể đã gây ra các bệnh khác nhau, trong những *điều kiện* khác nhau và theo những *cơ chế* khác nhau.

Nhưng mãi tới thế kỷ 19, khi đã rút ra được một số quy luật về tác dụng của nguyên nhân gây bệnh, môn **Bệnh Nguyên Học** mới hình thành, phát triển, với những đóng góp ngày càng to lớn cho lý luận và thực tiễn.

1.1. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh nguyên học: Là môn học nghiên cứu về *nguyên nhân* gây bệnh, bản chất của chúng, cơ chế mà chúng tác động, đồng thời nghiên cứu các *điều kiện* thuận lợi hay không thuận lợi để nguyên nhân trên phát huy tác dụng.

Ý nghĩa môn học:

- ***Về nhận thức*** : Bệnh nguyên học giúp nâng cao trình độ lý luận của y học nói chung, và nhất là trong việc phát hiện các nguyên nhân mới, cũng như việc làm sáng tỏ cơ chế tác động của chúng. Đến nay, vẫn còn rất nhiều bệnh và trường hợp bệnh chưa tìm ra nguyên nhân.

- ***Về thực tiễn***: Bệnh nguyên học có vai trò rất quan trọng trong phòng bệnh và điều trị, bởi vì có biết rõ nguyên nhân và các điều kiện gây ra một bệnh thì việc đề ra và thực hiện các biện pháp phòng và chống mới có hiệu quả. Chẳng hạn, việc phòng bệnh sốt rét chỉ đem lại hiệu quả rõ ràng từ khi biết muỗi là vật trung gian lây truyền. Bệnh Beri-Beri (do thiếu vitamin B1) trước đây vì chưa rõ nguyên nhân, đã được chữa như bệnh nhiễm khuẩn; do vậy, đã đưa lại những kết quả tai hại, chết người.

1.2. CÁC QUAN NIỆM KHÁC NHAU TRONG QUÁ KHỨ

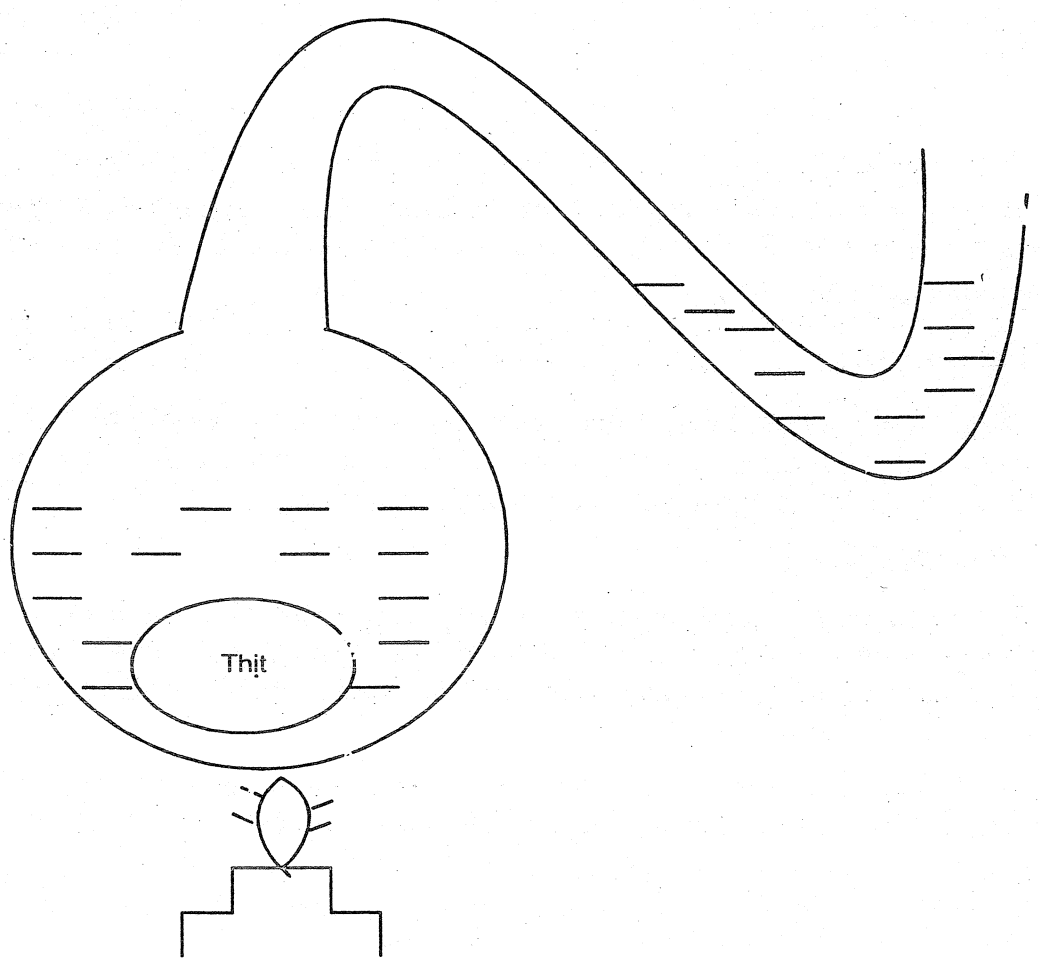
Trong lịch sử, đã có hai quan niệm lớn, tuy rất sai lạc nhưng một thời đã được rất nhiều người tán thành và đã áp dụng vào thực tiễn.

http://tieulun.hopto.org

1.2.1. Thuyết một nguyên nhân (monocausalism)

- ***Sự ra đời*** : Chịu ảnh hưởng của các thành tựu rực rỡ về Vi Khuẩn Học do Pasteur, Koch..., những người đề xuất thuyết này chc rằng *mọi bệnh đều do vi khuẩn* (mà khoa học đã tìm ra, hoặc chưa tìm ra).

Đây là sự phản ứng thái quá đối với một thuyết trước đó, gọi là thuyết "tự sinh" đang thống trị trong tư tưởng các nhà Sinh học và Y học thời đó. Thuyết tự sinh cho rằng nhiều sinh vật cấp thấp có thể tự sinh, chẳng hạn, từ quần áo bẩn sinh ra rận; tóc bẩn sinh ra chấy... Ví dụ hay được dẫn ra trong sách y học là "thịt thối tự sinh ra dòi". Pasteur đã làm thí nghiệm "bình cổ cong" giáng đòn chí tử vào thuyết này, giải phóng tư tưởng cho nhiều nhà khoa học thời đó. Trong số này, những người cực đoan nhất đã đề ra thuyết **một nguyên nhân**. Nó tồn tại và thịnh hành suốt nửa sau của thế kỷ 19.



Hình 3.1. Mô hình thí nghiệm "bình cổ cong" của Pasteur để chống lại thuyết tự sinh. Ông diệt khuẩn thịt chứa trong bình bằng đun sôi nhiều giờ. Để khỏi tái nhiễm khuẩn, ông tạo ra cái cổ bình cong hình chữ U chứa dung dịch diệt khuẩn. Hàng tháng sau thịt vẫn không tự sinh ra dòi. Trong y học thuyết "một nguyên nhân" ra đời là do quá thán phục các thành tựu của vi khuẩn học.

http://tieulun.hopto.org

- ***Bằng chứng của thuyết một nguyên nhân*** : mổ xác, thấy 95% số người có tổn thương lao nguyên thuỷ, mặc dù lúc sống đa số cơ thể này không biểu hiện bệnh lao. Như vậy, vi khuẩn có mặt khắp nơi, sẽ gây bệnh khi có điều kiện. Tiếp đó, là sự phát hiện các ổ nhiễm khuẩn tiềm tàng ở đường hô hấp và tiêu hoá những cơ thể đang sống, theo dõi chặt chẽ thì thấy chúng sẽ gây bệnh khi có cơ hội...

- ***Áp dụng*** : Do ảnh hưởng quá lớn của thuyết này, người ta áp dụng nó giải thích sai lạc nhiều phát minh y học. Chẳng hạn, một tác giả tìm ra cách chữa bệnh Beri-Beri (bệnh thiếu vitamin B1) bằng cám gạo, nhưng lại cho rằng bệnh này do vi khuẩn (chưa tìm ra), và cám có tác dụng kìm hãm sự phát triển và khả năng gây bệnh của vi khuẩn giả định này (!).

Trong thực hành, rất nhiều bệnh không phải do nhiễm khuẩn nhưng vẫn được chạy chữa như bệnh nhiễm khuẩn, nhiều khi gây hậu quả nghiêm trọng. Ví dụ, thiếu vitamin B1 được coi là do vi khuẩn vì thấy nhiều người cùng mắc (lây nhiễm) mà thực ra là do cùng một chế độ ăn uống.

- ***Sự dao động :***

- Thời gian và các thành tựu mới làm thuyết một nguyên nhân bị lung lay tận gốc. Kết quả thực nghiệm cho thấy có thể gây nhiều bệnh khác nhau cho động vật bằng những nguyên nhân rất khác nhau, mà hoàn toàn không có vai trò vi khuẩn, ví dụ, các bệnh thiếu vitamin. Mổ xác cũng cho thấy trong cơ thể có những ổ nhiễm khuẩn nào đó, nhưng người bệnh lại tử vong vì một bệnh không liên quan gì với loại vi khuẩn trong các ổ trên.

- Dần dần, y học khẳng định rằng số bệnh không do vi khuẩn còn nhiều hơn, đa dạng, phong phú hơn so với số bệnh có nguyên nhân vi khuẩn.

- ***Nhận xét*** : Với con mắt hiện nay, ta có thể thấy đây là sự cực đoan trong suy nghĩ. Tuy nhiên, nó rất dễ nảy sinh khi chỉ trong thời gian rất ngắn mà Pasteur, Koch và môn đồ đã liên tục phát hiện rất nhiều các vi khuẩn gây bệnh, trước đó chưa ai từng biết.

- Do vậy khi thuyết này được tin tưởng đã làm kìm hãm sự tiến bộ chung của y học. Người ta tốn nhiều công sức phát hiện mầm bệnh của các bệnh không do vi khuẩn, Mặt khác, nó cũng gây những tác hại nhất định trong thực hành. Người ta tỏ ra bi quan vì hồi đó vô số vi khuẩn chưa có thuốc trị đặc hiệu, đồng thời điều trị sai các bệnh không do vi khuẩn, gây những hậu quả rất xấu. Ví dụ, bệnh nhân thiếu vitamin PP (hàng loạt người mắc do cùng một chế độ ăn) đã bị cách ly và ăn kiêng.

1.2.2. Thuyết điều kiện (*Conditionalisme*)

- ***Ra đời*** : cùng thời với thuyết một nguyên nhân (cuối thế kỷ 19, đầu thế kỷ 20).

- *Nội dung* : Để gây được bệnh phải có một tập hợp các điều kiện, mỗi điều kiện quan trọng ngang nhau, trong đó nguyên nhân cũng chỉ là một điều kiện. Đây là thuyết chịu ảnh hưởng của một dòng triết học rất thịnh hành hồi đó: thuyết "bất khả

http://tieulun.hopto.org

tri" (không thể biết), cho rằng con người chỉ có thể tiếp cận được *hiện tượng*, cái biểu hiện bên ngoài - mà không bao giờ nhận thức được *bản chất* của sự vật.

Pherorn, một người đề ra thuyết điều kiện, khẳng định rằng nguyên nhân bệnh không tồn tại, tìm kiếm nó là vô ích (câu ông nói : "nguyên nhân của ngày là đêm"). Gây ra bệnh là một chuỗi liên tục các điều kiện, là tiền đề đồng thời là hậu quả của nhau, diễn ra cho tới khi bệnh phát sinh. Loại bỏ một trong số chúng không đem lại thay đổi gì, mà chỉ là ý định chủ quan của thày thuốc.

- Bằng chứng : cùng mắc lao, nhưng mỗi cơ thể biểu hiện một khác : nặng, nhẹ, hoặc thậm chí không biểu hiện lâm sàng. Những người theo thuyết điều kiện giải thích rằng riêng vi khuẩn lao thì không bao giờ gây được bệnh vì đó mới chỉ là một trong vô số điều kiện của bệnh lao (như thiểu dưỡng, lao động quá sức, nơi ở tối tăm ẩm thấp...).

- ***Sự dao động*** : các bằng chứng ngày càng phong phú giúp y học phân biệt rõ vai trò khác nhau của *nguyên nhân* với *điều kiện*. Dù có đầy đủ các điều kiện, nhưng nếu thiếu vi khuẩn lao (nguyên nhân), người ta có thể mắc bệnh khác (như suy dinh dưỡng) - mà không thể mắc lao.

- ***Nhận xét*** : Về *nhận thức*, thuyết điều kiện không tin tưởng vào khoa học có thể khám phá và ngày càng tiếp cận được bản chất sự vật; về *thực hành*, phần nào nó góp phần nhắc nhở thầy thuốc khi chữa bệnh cần khắc phục cả loạt những "điều kiện gây bệnh"; tuy nhiên trong đa số trường hợp con người đành bó tay trước bệnh tật vì không thể cùng một lúc loại trừ được tất cả chúng.

1.2.3. Thuyết thể tạng

- ***Ra đời*** : khoảng đầu thế kỷ 20, thuyết thể tạng được một số người tán thành. Nó lưu hành khá lâu nhưng không rộng rãi như hai thuyết trên.

- *Nội dung* : Thuyết cho rằng bệnh có thể tự phát, không cần nguyên nhân; hoặc nếu có nguyên nhân thì cùng một nguyên nhân, nhưng bệnh phát ra hay không, nặng hay nhẹ, còn tuỳ "tạng" mỗi người. Những người cực đoan nhất còn cho rằng mầm bệnh nằm sẵn trong cơ thể ta (tạng), do vậy không thể phòng tránh được.

- Bằng chứng : có những bệnh tự phát, không cần một nguyên nhân cụ thể nào (một số bệnh di truyền). Các bằng chứng khác rất nhiều, nhưng phiến diện (nhiễm lao, có thể không phát bệnh, hoặc phát với các thể nặng nhẹ khác nhau - được giải thích là còn tuỳ theo tạng).

- ***Sự lung lay*** : các thành tựu chứng minh rằng thể tạng là có thật, nhưng vai trò của nó không quyết định trong tổng thể và thể tạng không bao giờ có thể đóng vai trò bệnh nguyên. Ngay cả những bệnh di truyền (tưởng như tự phát) cũng có nguyên nhân: đó là sự đột biến gen do một tác nhân vật chất mà nhiều trường hợp đã được làm sáng tỏ.

http://tieulun.hopto.org

- ***Nhận xét*** : Thể tạng chỉ là một điều kiện để cơ thể dễ mắc bệnh này hay khó mắc bệnh kia. Ngược với thuyết điều kiện (hạ thấp vai trò của nguyên nhân, coi nguyên nhân cũng chỉ là một điều kiện), thuyết thể tạng lại coi điều kiện là nguyên nhân. Cả hai đều dẫn tới thái độ tiêu cực, bất lực trước bệnh tật.

2. QUAN NIỆM HIỆN NAY VỀ BỆNH NGUYÊN

2.1. QUAN HỆ NGUYÊN NHÂN - ĐIỀU KIỆN

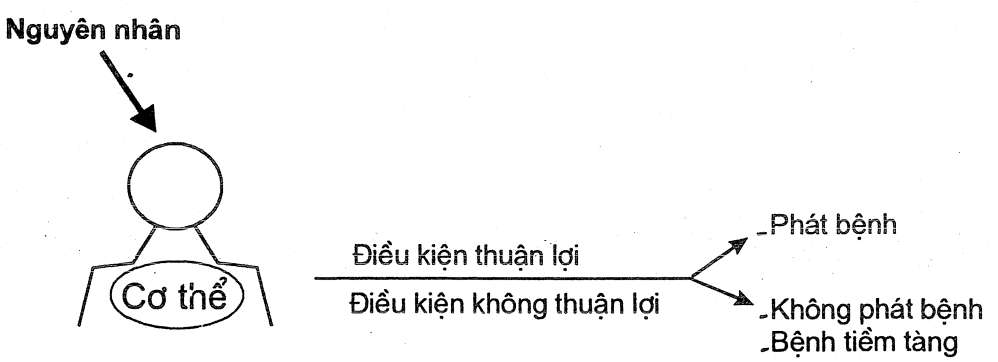
Trong quan hệ giữa nguyên nhân với điều kiện thì :

- ***Nguyên nhân là quyết định, là yếu tố khách quan***. Cụ thể :

- Có bệnh, ắt phải có một nguyên nhân nào đó gây ra nó, có thể đã được tìm ra, hoặc chưa tìm ra. Mặc dù hiện nay rất nhiều bệnh chưa tìm được nguyên nhân nhưng cần tin rằng bất cứ bệnh nào cũng có nguyên nhân.

- Phải có nguyên nhân mới có bệnh. Bệnh không "tự dưng" sinh ra. Có thời, người ta nghĩ rằng đã tìm được mọi loại vi sinh vật gây bệnh, vậy mà một số bệnh nhiễm khuẩn gần đây mới tìm được nguyên nhân (bệnh AIDS, bệnh Alzheimer).

- Nguyên nhân quyết định tính đặc hiệu của bệnh. Trong hầu hết trường hợp, bệnh này biểu hiện không giống (hoặc không giống hẳn) bệnh kia : đó là do chúng có nguyên nhân khác nhau.



Hình 3.2. Nhiều bệnh chưa có cách diệt trừ nguyên nhân nhưng vẫn có thể phòng chống bằng cách tác động vào điều kiện.

- Điều kiện hỗ trợ và tạo thuận lợi cho nguyên nhân.

- Điều kiện không thể gây được bệnh, nếu thiếu nguyên nhân.

- Có nguyên nhân đòi hỏi nhiều điều kiện mới phát huy được tác dụng, nhưng cũng có nguyên nhân đòi hỏi ít điều kiện. Thậm chí, có nguyên nhân dường như không cần điều kiện gì để gây bệnh : khi da thịt tiếp xúc với nhiệt độ rất cao thì hầu như đều bị bệnh bỏng.

http://tieulun.hopto.org

2.2. SỰ HOÁN ĐỔI

- Nguyên nhân trong trường hợp này có thể là điều kiện trong trường hợp khác: Ăn uống thiếu thốn là nguyên nhân của suy dinh dưỡng, nhưng trong nhiều trường hợp nó chỉ là điều kiện của bệnh lao.

- Điều kiện trong trường hợp này có thể là nguyên nhân trong trường hợp khác : Lạnh là điều kiện để các virus ở đường mũi họng gây ra cảm cúm (cảm lạnh : sốt, thân nhiệt tăng), nhưng lạnh lại là nguyên nhân gây ra nhiễm lạnh (thân nhiệt giảm) do vai trò làm cơ thể hao phí nhiệt.

2.3. NGUYÊN NHÂN - HẬU QUẢ

- *Mỗi hậu quả (bệnh) đều phải có nguyên nhân* nào đó, mà y học có nhiệm vụ tìm ra. Đến nay, đa số bệnh của loài người đã được tìm ra nguyên nhân (trong tổng số gần 1000 bệnh khác nhau).

Gần đây, đã tìm ra nguyên nhân bệnh bò điên (lây sang người), và bệnh sa sút trí nhớ : đều do virus.

- *Có nguyên nhân chưa hẳn có hậu quả (bệnh)* : do thiếu điều kiện, hoặc do thể tạng và sự phản ứng tốt của cơ thể (ví dụ, cơ thể đã được miễn dịch, hoặc đã thích nghi).

Nhận thức này rất quan trọng trong thực hành : nhiều bệnh chưa tìm ra nguyên nhân, hoặc chưa có thuốc đặc trị nguyên nhân, nhưng người ta vẫn khống chế hoặc tiêu diệt được chúng bằng cách loại trừ các điều kiện thuận lợi của chúng. Bệnh AIDS (do nhiễm HIV) đang được phòng chống bằng cách này. Không có thuốc diệt virus đậu mùa (một bệnh gây kinh hoàng ở thế kỷ trước), nhưng loài người đã tiêu diệt hẳn bệnh này bằng cách tác động vào điều kiện : tiêm chủng vaccin rộng rãi cho mọi trẻ em.

- *Một nguyên nhân có thể gây nhiều hậu quả (bệnh)* khác nhau : tuỳ thuộc vào điều kiện. Vi khuẩn lao gây những thể bệnh rất khác nhau ở phổi, cột sống, màng não ..., đã có lúc gọi bằng những tên bệnh khác nhau.

- *Các nguyên nhân khác nhau có thể gây cùng một hậu quả*. Một triệu chứng bệnh lý (hậu quả) như thiếu máu, sốt, ho... có thể do vô số nguyên nhân khác nhau gây ra. Thậm chí một bệnh cũng vậy. Bệnh lỵ có thể do hai nguyên nhân hoàn toàn khác nhau gây ra : do amip (động vật), và do vi khuẩn Shigella (thực vật). Mặc dù vậy, chúng có những hội chứng lâm sàng tương tự nhau, khiến thầy thuốc phải sử dụng thêm xét nghiệm để khẳng định nguyên nhân. Nhiều loại vi khuẩn khác nhau có thể cùng gây viêm khớp, viêm cơ tim; cảm lạnh có thể do hàng trăm loại virus khác nhau (ký sinh ở mũi họng) gây ra ...

http://tieulun.hopto.org

2.4. SỰ PHẢN ỨNG CỦA CƠ THỂ

Tác dụng của nguyên nhân còn phụ thuộc vào sự phản ứng của cơ thể, bởi vậy, có thể coi đó cũng là một điều kiện.

Cùng một nguyên nhân, mỗi cơ thể có thể phản ứng rất khác nhau, do đó hậu quả có thể khác nhau. Y học đã và đang tích luỹ được vô số nhận xét chứng minh cho luận điểm này, thậm chí nhiều trường hợp được coi là những sự kiện; ví dụ, những bệnh án tự khỏi bệnh của người bị ung thư.

Có cá thể rất hay mắc bệnh dị ứng, ngược lại có người không bao giờ mắc bệnh này dù với bất cứ kháng nguyên nào. Cùng một cường độ và liều lượng bệnh nguyên, cùng một hoàn cảnh, có người nhiễm nóng rất nặng, có người rất nhẹ, hoặc vẫn hoàn toàn bình thường. Người ta cắt nghĩa những hiện tượng tương tự bằng sự phản ứng khác nhau của cá thể, trong đó có cả vai trò của quá trình thích nghi và rèn luyện.

Tính phản ứng có thể tương tự nhau ở cả một cộng đồng hoặc thậm chí cả một dân tộc. Người châu Phi rất hiếm khi bị sâu răng, còn phụ nữ châu Phi hầu như không bao giờ mắc chứng bệnh loãng xương khi về già. Trái lại, có những dân tộc rất dễ bị một bệnh nào đó : sỏi thận có tỷ lệ rất cao ở Trung Đông, ngoài nguyên nhân ngoại cảnh còn có nguyên nhân chủng tộc.

Có những phản ứng đã được biết rõ, ví dụ tình trạng miễn dịch của cơ thể : người đã mắc hoặc đã được tiêm chủng một bệnh nhiễm khuẩn (như thương hàn) sẽ không mắc bệnh đó nữa.

Tính phản ứng trước một yếu tố gây bệnh nếu ít nhiều có tính hệ thống và tính di truyền thì được gọi là "tạng", ví dụ, "tạng dị ứng", tạng dễ xuất tiết ở niêm mạc... (sẽ được đề cập ở bài Bệnh Sinh).

3. XẾP LOẠI BỆNH NGUYÊN

Hiện nay, bệnh nguyên được xếp thành 2 nhóm lớn :

- Nguyên nhân *bên trong*.

- Nguyên nhân *bên ngoài*.

Đó là cách xếp loại hợp lý, mặc dù vẫn chỉ là tương đối, vì có ý kiến cho rằng nguyên nhân bên trong thực chất cũng do các tác nhân *bên ngoài* gây ra. Bệnh di truyền (nguyên nhân bên trong) là do sự đột biến gen do một tác nhân có hại từ bên ngoài (tia xạ, hoá chất, dinh dưỡng...).

3.1. NGUYÊN NHÂN BÊN NGOÀI

3.1.1. Yếu tố cơ học

Chủ yếu gây chấn thương cho mô, cơ quan ...

Hậu quả : Tại chỗ : tổn thương, mất máu, nhiễm khuẩn thứ phát...

Toàn thân : sốc

http://tieulun.hopto.org

3.1.2. Yếu tố vật lý

- Nhiệt độ :

+ Nếu quá 50^0 C có thể gây biến tính các protein (enzym) trong tế bào, ảnh hưởng xấu tới chức năng hoặc gây chết tế bào.

+ Nếu quá cao : gây viêm, bỏng hoặc cháy (tại chỗ);

+ Nếu đủ cao và tác dụng lên toàn thân : gây nhiễm nóng;

+ Quá lạnh : gây tê cóng, hoại tử (tại chỗ) hoặc gây nhiễm lạnh (khi tác động lên toàn thân).

- Tia xạ:

+ Gây huỷ các enzym tế bào; tác hại tương tự nhiệt độ trên 50^0 C

+ Nhưng chủ yếu là tác hại lên ADN, nhất là khi tế bào đang phân chia (như tế bào non ở tuỷ xương). Cơ chế : tia xạ với năng lượng mang theo của chúng tạo ra các sản phẩm ion hoá và các gốc tự do, gây rối loạn chuyển hoá cho tế bào, kể cả gây chết.

Dòng điện:

Tùy thuộc vào diên tiếp xúc (rộng hay hẹp) và điện trở (thấp hay cao)

+ Tuỳ thuộc vào điện áp: càng cao càng nguy hiểm (từ 220 V trở lên)

+ Tuỳ thuộc vào: dòng một chiều : tác dụng rất nhanh;

dòng xoay chiều : tần số 25-50 rất nguy hiểm.

+ Có thể gây bệnh tại chỗ (bỏng) hay toàn thân.

+ Tuỳ thuộc cơ quan (nếu qua tim, não: nguy hiểm; qua cơ : co cứng)

+ Tuỳ thuộc khả năng điện ly của các dịch trong cơ thể.

- Áp suất

+ Nếu áp suất khí quyển quá cao : có thể gây tổn thương tại chỗ (tiếng nổ lớn gây thủng màng nhĩ) hoặc toàn thân (sức ép do bom nổ có thể gây tổn thương nội tạng : choáng, chảy máu niêm mạc, hoặc chết).

+ Nếu áp lực khí quyển đột ngột giảm quá thấp : tai biến tắc mạch. Cơ chế : khí nitơ vốn ở dạng hoà tan trong máu sẽ bốc thành hơi, tạo ra bọt khí. Ví dụ, trong bệnh "thùng lặn": công nhân làm việc ở áp lực rất cao (để đuổi nước ra khỏi thùng lặn); khi lên gần mặt nước nếu áp lực này không được nới từ từ, mà quá nhanh, sẽ gây tai biến tắc mạch). Cũng tương tự, khi thợ lặn (thở bằng bình oxy) ngoi lên mặt nước quá nhanh.

http://tieulun.hopto.org

+ Khi lên cao : không khí quá loãng gây thiếu oxy cho cơ thể và các triệu chứng đặc trưng khác, như thở chậm, lú lẫn... (xem bài sinh lý bệnh Hô hấp).

- *Tiếng ồn*

+ Nếu tác động lâu dài có thể gây điếc; ví dụ, bệnh điếc nghề nghiệp.

+ Nếu là tiếng ồn "có nội dung" (như sự thô tục, khiêu khích, phi lý...) có thể tác động lên vỏ não gây stress, suy nhược thần kinh, mệt mỏi, cao huyết áp...

3.1.2. Yếu tố hoá học và độc chất

Tuỳ bản chất hoá học và liều lượng, rất nhiều hoá chất có thể gây bệnh tại chỗ (nơi tiếp xúc) hay toàn thân (khi xâm nhập cơ thể) với các cơ chế rất khác nhau.

- Hai cách tác động chủ yếu là gây tổn thương, phá huỷ (hoại tử, tan huyết...), hoặc gây rối loạn chuyển hoá, suy giảm hay kích thích quá mức chức năng cơ quan (ngộ độc, suy thận, suy gan, hôn mê, co giật, ảo giác...).

- Các acid mạnh, kiềm mạnh và một số chất khác có thể gây bỏng, cháy, hoại tử da và niêm mạc khi tiếp xúc.

- Nhiều chất có tác dụng huỷ enzym trong tế bào, hoặc gây ngộ độc toàn thân do làm rối loạn chuyển hoá (với các cơ quan đích khác nhau, nhất là các cơ quan tích luỹ và đào thải chúng : gan, thận), với mọi mức độ hậu quả.

- Danh mục của chúng rất dài :

- chất vô cơ (chì, hợp chất thuỷ ngân, arsenic...);

- các chất hữu cơ (benzen, cura, phenylhydrazin, một số dược chất nếu quá liều lượng...);

- một số sản phẩm của động vật hay thực vật (nọc rắn, nọc bò cạp, độc chất trong mật cá trắm, gan cóc, trong một số nấm độc...).

3.1.3. Yếu tố sinh học

Nhiều sinh vật - động vật và thực vật - có thể gây bệnh hoặc truyền bệnh cho người. Hàng đầu là :

- *Vi khuẩn, Virus* : gồm mấy trăm loại khác nhau, được xếp vào giới thực vật, gây bệnh trong quá trình ký sinh ở cơ thể vật chủ. Gần đây vẫn tiếp tục phát hiện các loại vi khuẩn và virus mới (gây bệnh Lyme, Alzheimer, AIDS...). Chúng là nguyên nhân gây bệnh nổi bật trong xã hội còn lạc hậu hay còn kém phát triển, mức sống còn thấp kém. Có loại luôn luôn có hại, cũng có loại chỉ có hại khi gặp những điều kiện thích hợp.

http://tieulun.hopto.org

- ***Ký sinh vật*** : Có loại sinh sống lâu dài trong (hoặc trên bề mặt) cơ thể vật chủ, chiếm đoạt chất dinh dưỡng và gây bệnh tại nơi ký sinh (giun đũa, sán xơ mít, sán lá gan, amip, ghẻ, chấy, ve...); có loại gây bệnh với triệu chứng toàn thân (trypanosom, leismania, plasmodium...). Có loại sống ngoài cơ thể, có thể trực tiếp gây bệnh (mẩn ngứa, phù) hoặc đóng vai trò trung gian truyền bệnh (muỗi, ve...).

Sẽ được học chi tiết hơn ở môn học Vi Sinh và Ký Sinh.

3.1.4. Yếu tố xã hội và bệnh nguyên

- ***Bệnh của người.*** Người và động vật có thể mắc chung nhiều bệnh nhưng con người còn mắc một số bệnh mà không (hoặc rất hiếm) gặp ở giới động vật.

Có ba loại :

1- Loại liên quan đặc điểm sinh học và thể tạng của riêng con người, ví dụ bệnh loét dạ dày; dị ứng, cao huyết áp... rất ít hoặc không gặp ở động vật. Rất khó gây thực nghiệm ở động vật.

2- Loại liên quan tới vai trò hoạt động thần kinh cao cấp, ví dụ bệnh tâm thần; bệnh suy nhược thần kinh, bệnh do stress, do lo lắng, bệnh sợ khoảng rộng, sợ khoảng kín, bệnh tưởng... Nguyên nhân gây bệnh có khi phi vật chất (tâm lý, hoang tưởng).

3- Loại liên quan với yếu tố xã hội, ví dụ bệnh điếc do tiếng ồn, bệnh nghề nghiệp, bệnh do thuốc, do nhiễm xạ,...

- Yếu tố xã hội với vai trò điều kiện gây bệnh.

Trong nhóm 3, *nguyên nhân trực tiếp* gây bệnh trong đa số trường hợp vẫn chỉ là các tác nhân quen thuộc (như tiếng ồn, hoá chất, tia xạ...) nhưng chúng chỉ gây được bệnh trong bối cảnh xã hội. Nói khác, một số yếu tố xã hội là *điều kiện thuận lợi* của các nguyên nhân trên. Chẳng hạn :

- Có bệnh liên quan với *trình độ vật chất* của xã hội : do sự phát triển cao của xã hội mà có (tai nạn máy bay, bệnh phản vệ, bệnh do thuốc, bệnh nghề nghiệp...).

- Có bệnh liên quan với *trình độ tổ chức* của xã hội : làm thay đổi cơ cấu bệnh tật (một số bệnh dễ hoặc khó phát triển). *Xã hội lạc hậu* : cơ cấu bệnh chủ yếu gồm nhiễm khuẩn, ký sinh vật, suy dinh dưỡng... *Xã hội công nghiệp*: chấn thương, tai nạn, tiếng ồn, tim mạch, ung thư.

- Có bệnh liên quan với *tâm lý* xã hội, ví dụ các bệnh do hoang tưởng, do tự ám thị, do mê tín...

http://tieulun.hopto.org

3.2. NGUYÊN NHÂN BÊN TRONG

3.2.1. Yếu tố di truyền

Được coi là nguyên nhân bên trong của một số bệnh, vì bệnh nhân mang sẵn trong nhân tế bào các gen bệnh do cha mẹ truyền cho. Có những họ tộc mang bệnh di truyền qua nhiều thế hệ liên tiếp. Tuy nhiên, phải trả lời câu hỏi : gen bệnh của cá thể đầu tiên do gì gây ra. Từ lâu đã có nhận xét: nhiều bệnh về gen sinh bệnh rất trầm trọng (về nguyên tắc, là có thể di truyền), nhưng do rối loạn quá nặng khiến cá thể không thể sống đến tuổi trưởng thành (có khả năng sinh sản) nhưng những cá thể mang gen bệnh vẫn tiếp tục xuất hiện khiến tỷ lệ bệnh nhân trong quần thể rất hằng định.

Đến nay, đã xác định được nhiều nguyên nhân *bên ngoài* (tia, hoá chất, độc tố vi khuẩn, thiếu oxy...) tác động lên nhân tế bào, gây ra những rối loạn cấu trúc ở nhiều mức độ. Nếu thời điểm tác động là giai đoạn phát triển tương đối sớm của bào thai thì sẽ gây những khuyết tật và bệnh lý bẩm sinh, nhiều trường hợp có khả năng di truyền. Đây là giai đoạn thai đang phát triển, sự phân bào diễn ra mạnh mẽ, nhiều tế bào đang ở trạng thái phân chia (ADN đang nhân đôi) nên rất nhạy cảm với tác nhân gây bệnh.

- Đến nay hầu hết các bệnh di truyền đã được làm sáng tỏ về cơ chế sinh bệnh, kể cả ở mức phân tử. Một số bệnh di truyền đã có cách điều trị theo cơ chế bệnh sinh, một số ít hơn đã có cách điều trị bằng ghép gen. Nhưng nguyên nhân của từng trường hợp mới thì nhiều khi không tìm ra được.

- Một số chứng và bệnh di truyên xuất hiện hay không, nặng hay nhẹ còn tuỳ điều kiện. Ví dụ, chứng tàn nhang chỉ xuất hiện nếu da bị ánh sáng mặt trời chiếu đủ liều lượng. Có một chứng tan huyết do thiếu enzym Glucose-6- Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) ở màng hồng cầu chỉ xuất hiện khi dùng một số thuốc (chữa sốt rét, PAS, sulfamid...).

3.2.2. Các khuyết tật bẩm sinh

- Có thể di truyền, có thể không (thừa ngón, móng chi hình vuốt, sứt môi, hở khẩu cái...)

- Do vậy, có thể do nguyên nhân "bên trong" hay bên ngoài.

3.2.3. Thể tạng (diathesis)

- Được nói tới từ thời y học cổ truyền. Y học hiện đại cho rằng tạng là có thật, nhưng khái niệm về tạng còn mâu thuẫn, nhất là quan niệm về các loại tạng cụ thể và sự phân loại chúng.

http://tieulun.hopto.org

- Trước đây, y học đã nói đến các tạng "tiết dịch", tạng "bạch huyết", tạng "dị ứng", tạng "co giật, tạng "dễ mập", ... Nhiều tên chưa chính xác, (ví dụ tạng "chảy máu" thực chất là rối loạn di truyền về đông máu, nay đã rõ cơ chế).

- Điều tương đối thống nhất hiện nay cho rằng tạng là sự tổng hợp các đặc điểm chức năng và hình thái của cơ thể, hình thành trên cơ sở di truyền, đưa đến các phản ứng đặc trưng của cơ thể đó với các yếu tố kích thích (gồm cả bệnh nguyên).

Do vậy, tạng khá ổn định ở mỗi cá thể và có thể truyền cho thế hệ sau.

Y học chưa làm sáng tỏ được bản chất của tạng, cũng như chỉ rõ tên và đặc tính các tạng khác nhau.

http://tieulun.hopto.org

ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH SINH HỌC

Mục tiêu

1. Trình bày những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình bệnh sinh.

2. Giải thích sự hình thành vòng bệnh lý và các đặc điểm của nó.

3. Trình bày những cách kết thúc của quá trình bệnh sinh.

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh sinh là quá trình *diễn biến* của một bệnh từ khi bắt đầu phát sinh đến khi kết thúc.

Bệnh sinh của các bệnh khác nhau được giới y học quan tâm từ lâu, vì nó trả lời các câu hỏi, như : bệnh này khởi đầu thế nào (phục vụ cho chẩn đoán sớm), nó diễn biến ra sao (để điều trị), và sẽ dẫn tới đâu (liên quan tới tiên lượng và đề phòng các biến chứng). Những câu hỏi tương tự thúc đẩy sự ra đời môn Bệnh Sinh học.

Phân biệt bệnh nguyên - bệnh sinh:

Bệnh nguyên và bệnh sinh liên quan mật thiết với nhau nhưng về nhận thức, hai khái niệm này cần được phân biệt một cách rõ ràng.

- *Bệnh nguyên* : tất cả các tác nhân có vai trò gây ra bệnh.

Bệnh nguyên học : môn học nghiên cứu về *nguyên nhân* và *điều kiện* gây bệnh, phát hiện bản chất của chúng, cách mà nguyên nhân xâm nhập vào cơ thể và cơ chế mà nó làm bệnh xuất hiện trong các điều kiện khác nhau. Tiếp theo đó (sau khi bệnh xuất hiện), *Bệnh sinh học* nghiên cứu *quá trình diễn biến* của bệnh từ khi nó phát sinh, cho đến khi kết thúc.

Bệnh sinh học : Môn học nghiên cứu các quy luật về sự phát sinh, quá trình phát triển và sự kết thúc của một bệnh cụ thể, cũng như của mọi bệnh nói chung, nhằm phục vụ cho công việc chữa bệnh và phòng bệnh.

Tuy nhiên, diễn biến của một bệnh (bệnh sinh) chịu ảnh hưởng rất rõ của nguyên nhân gây ra nó. Cùng một bệnh nguyên, nhưng nếu thay đổi cường độ, liều lượng và vị trí tác dụng lên cơ thể có thể đưa lại những quá trình bệnh sinh rất khác nhau. Một bệnh nguyên, như vi khuẩn lao, nếu xâm nhập khớp thì bệnh kéo dài (mạn tính), nếu gây bệnh ở màng não thì diễn biến lại rất cấp tính.

http://tieulun.hopto.org

Bởi vậy *Bệnh sinh học* nghiên cứu cả vai trò và ảnh hưởng của bệnh nguyên đối với sự diễn biến của quá trình bệnh. Ngoài ra, bệnh sinh của một bệnh còn chịu sự tác động của cơ thể mắc bệnh cũng như của ngoại cảnh. Đó là những nội dung nghiên cứu của bệnh sinh học.

2. VAI TRÒ VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA BỆNH NGUYÊN TRONG QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

2.1. VAI TRÒ CỦA BỆNH NGUYÊN TRONG QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

Nói chung, bệnh nguyên có thể đóng 2 vai trò khác nhau trong quá trình diễn biến của một bệnh : vai trò *mở màn* và vai trò *dẫn dắt*.

2.1.1. Vai trò mở màn

Đó là vai trò thuần tuý làm cho bệnh xuất hiện. Và chỉ có thế.

Khi bệnh đã phát sinh, cũng là lúc bệnh nguyên hết vai trò (dù nó còn tồn tại, hay đã biến mất). Sau đó, quá trình bệnh sinh tự động diễn ra và kết thúc theo qui luật riêng của mình, mà không cần sự có mặt của bệnh nguyên.

Với cách gây bệnh như vậy thì điều trị bệnh không phải là tìm cách loại trừ nguyên nhân gây bệnh, mà phải *điều trị theo cơ chế bệnh sinh*.

Vài ví dụ.

- *Nhiệt độ cao* (gây bỏng), chỉ tồn tại và tác động rất ngắn (tính bằng giây, phút) lên cơ thể nhưng sau đó bệnh bỏng diễn ra nhiều tuần, thậm chí hàng tháng, mà không cần có mặt bệnh nguyên.

- *Một chấn thương* xảy ra trong khoảnh khắc (tính bằng giây hay phút), tiếp đó bệnh sinh tự đi hết con đường của mình, mà một lối rẽ là tiến tới sốc (có thể diễn ra suốt nhiều giờ).

- *Rượu* phải tác động liên tục nhiều năm lên nhu mô gan mới làm xuất hiện bệnh xơ gan. Tuy tác động kéo dài như vậy, rượu vẫn chỉ đóng vai trò mở màn. Sau đó, một khi quá trình xơ đã xuất hiện, bệnh xơ gan tự phát triển theo quy luật bệnh sinh riêng của nó. Trường hợp gan đã xơ, nhưng cơ thể vẫn tiếp tục bị ngộ độc rượu thì quá trình xơ càng diễn ra nhanh hơn. Lúc này, rượu (bệnh nguyên), ngoài vai trò mở màn còn đóng thêm vai trò *dẫn dắt* và *thúc đẩy* quá trình bệnh sinh mà dưới đây đề cập.

2.1.2. Vai trò dẫn dắt

Trường hợp này, bệnh nguyên tồn tại và tác động suốt quá trình bệnh sinh. Nó dẫn dắt quá trình bệnh sinh tới khi cơ thể người bệnh loại trừ được bệnh nguyên thì

http://tieulun.hopto.org

mới hết bệnh. Nếu không, bệnh sẽ chuyển sang thể khác : mạn tính, hoặc kết thúc bằng tử vong.

Như vậy, trường hợp này bệnh càng mau lành nếu cơ thể bệnh nhân càng có khả năng loại trừ nhanh yếu tố bệnh nguyên.

Vài ví dụ.

- Khi nhiễm độc, nếu chất độc còn tồn tại trong cơ thể thì bệnh còn tiếp tục diễn biến, nhưng khi chất độc bị loại trừ thì lập tức quá trình bệnh sinh cũng kết thúc. Điều này dễ quan sát khi ngộ độc cấp tính thuốc ngủ, hoá chất trừ sâu, thuốc độc bảng A và nhiều độc chất khác. Do vậy, nguyên tắc chữa nhiễm độc là tìm cách giúp cơ thể bệnh nhân đào thải (hoặc làm trung hoà) tác nhân gây bệnh càng nhanh càng tốt. Trong khi chờ đợi cần giúp cơ thể chịu đựng được các tác hại của độc chất để bệnh nhân sống sót đến thời điểm loại trừ hết chất độc. Trường hợp nhiễm độc mạn tính, gồm cả rượu, nicotin, thì chất độc vừa đóng vai trò mở màn, vừa đóng vai trò dẫn dắt, như đã nói trên (xem dưới).

- Đa số các trường hợp nhiễm khuẩn, nhiễm kí sinh vật, vai trò bệnh nguyên cũng tương tự: bệnh còn duy trì nếu nguyên nhân còn tồn tại trong cơ thể; bệnh kết thúc khi nguyên nhân gây bệnh bị loại trừ.

- Nên nhớ rằng nhiều trường hợp lúc đầu bệnh nguyên thật sự đóng vai trò dẫn dắt nhưng sau đó, hệ thống bảo vệ của cơ thể tuy chưa loại trừ hẳn được bệnh nguyên nhưng đã hoàn toàn vô hiệu hoá được khả năng gây bệnh của nó. Trường hợp này, dù bệnh đã lành mà bệnh nguyên vẫn tồn tại lâu dài trong cơ thể : bệnh nhân trở thành "người lành mang mầm bệnh" (là nguồn làm lan bệnh). Cũng có trường hợp hệ thống bảo vệ chỉ tạm thời khống chế được bệnh nguyên, đưa đến tạm lành bệnh, nhưng bệnh nguyên vẫn chờ cơ hội thuận tiện để làm bệnh tái phát.

Có ý kiến xếp trường hợp này thuộc vai trò thứ ba của bệnh nguyên.

2.2. ẢNH HƯỞNG CỦA BỆNH NGUYÊN TỚI QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

Cùng một yếu tố bệnh nguyên nhưng bệnh sinh có thể thay đổi tuỳ theo cường độ, liều lượng, thời gian tác dụng và vị trí tác dụng của bệnh nguyên.

2.2.1. Ảnh hưởng của cường độ và liều lượng bệnh nguyên

Có rất nhiều bằng chứng và ví dụ trong thực tiễn nói lên hai yếu tố này của bệnh nguyên ảnh hưởng lớn tới quá trình bệnh sinh.

- Cùng tác động vào một vị trí trên cơ thể, nhưng cường độ dòng điện mạnh hay yếu sẽ làm bệnh diễn ra rất khác nhau. Các tác nhân vật lý khác cũng như vậy : nhiệt, tia xạ, ánh sáng, lực cơ học...

http://tieulun.hopto.org

- Cùng một chất độc, cùng một đường xâm nhập, nhưng liều lượng khác nhau (lớn hay nhỏ) sẽ gây ra những bệnh cảnh có diễn biến khác nhau.

- Cùng một loại vi khuẩn, nếu độc lực hay số lượng khác nhau cũng làm bệnh sinh diễn ra không giống nhau.

Các tác nhân hoá học và sinh học khác cũng có ảnh hưởng tương tự.

- Những yếu tố vốn không gây bệnh lại có thể gây bệnh nếu cường độ và số lượng đạt một ngưỡng nào đó. Âm thanh có cường độ cao, hoặc không khí có áp lực quá ngưỡng đều trở thành những yếu tố bệnh nguyên rất hiệu quả. Nhiều thuốc chữa bệnh rất công hiệu - kể cả "thuốc bổ" cũng gây được bệnh khi dùng quá liều lượng (vitamin D và vô số dược chất khác). Điều phát hiện từ lâu là nếu nồng độ oxy đạt mức nguyên chất (100%) có thể dẫn tới xẹp phổi cho người thở nó.

2.2.2. Thời gian tác dụng của bệnh nguyên

- Những yếu tố bệnh nguyên có cường độ cao hay liều lượng lớn thường chỉ cần thời gian ngắn cũng đủ làm bệnh phát sinh. Nếu cường độ thấp hơn hoặc liều lượng nhỏ hơn thì thường cần thời gian tác động dài hơn. Nhưng điều đáng lưu ý là diễn biến của bệnh cũng thường thay đổi.

Có thể nêu hai ví dụ về liều lượng bệnh nguyên thấp với hiệu quả rất khác nhau về bệnh sinh:

a) Hiện tượng Schwarzmann : tác giả này chia liều gây chết của nước lọc vi khuẩn ra làm nhiều liều nhỏ (1/5 - 1/10) để tiêm nhiều lần cho động vật thí nghiệm (kéo dài thời gian tác dụng) đã dẫn đến kết quả bất ngờ là động vật chết rất *cấp diễn* khi mới nhận mũi tiêm thứ 2. Từ đầu thế kỷ 20 Berhing cũng có một thí nghiệm tương tự.

b) Tổng liều nicotin trong 4 bao thuốc lá nếu đưa một lần vào cơ thể có thể gây ngộ độc *cấp diễn*, kể cả gây chết nhanh nhưng nếu liều đó đưa vào cơ thể trong 24 hay 48 giờ và kéo dài nhiều năm liên tục nhiều sẽ gây được các biểu hiện bệnh lý *mạn tính* như : miệng hôi hám (dù giữ vệ sinh), viêm phế quản, khạc đờm, giảm chức năng sinh dục, ung thư phổi.... Nói chung, các chất gây nghiện chỉ có thể đóng vai trò bệnh nguyên nếu tác động trong một thời gian đủ dài.

- Đặc biệt, một số yếu tố "vô hại" nếu tác dụng trong thời gian đủ dài cũng có thể gây bệnh. Tiếng ồn dù cường độ không cao, nhưng nếu cứ tác động liên tục hàng ngày đêm lên cơ quan thính giác sẽ gây bệnh (stress trường diễn), và diễn biến bệnh khác hẳn trường hợp cơ thể chịu một âm thanh cường độ quá cao (tiếng nổ).

- Tương tự như vậy, tác dụng lặp đi lặp lại nhiều lần của một yếu tố bệnh nguyên - dù chưa đạt ngưỡng - cũng có thể sinh bệnh (rượu, mất ngủ),

http://tieulun.hopto.org

2.2.3. Vị trí tác dụng của bệnh nguyên

Mỗi cơ quan của cơ thể phản ứng khác nhau với cùng một bệnh nguyên. Mặt khác, tầm quan trọng sinh học của mỗi cơ quan cũng không giống nhau. Do vậy, vị trí tác động của bệnh nguyên trên mỗi cơ quan của cơ thể ảnh hưởng rất rõ tới bệnh sinh.

- Bệnh cảnh, diễn biến của bệnh lao rất khác nhau, tuỳ theo đó là lao phổi, lao xương, lao thận hay lao màng não - tuy bệnh nguyên là một.

- Bệnh nguyên dù cùng một cường độ, liều lượng, nhưng gây được bệnh hay không, nặng hay nhẹ, cấp diễn hay mạn tính, còn tuỳ thuộc vị trí tác động. Ánh sáng chói chỉ gây được bệnh nếu chiếu vào võng mạc mà không phải vào đâu khác. Chấn thương vào đầu có bệnh cảnh khác hẳn vào cơ bắp hay vào xương. Dòng điện chạy qua tim hoặc qua não gây hậu quả khác hẳn khi đi qua các chi. Có thể đưa nhiều ví dụ minh họa khác.

3. ẢNH HƯỞNG CỦA CƠ THỂ TỚI QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

3.1. KHÁI NIỆM VỀ TÍNH PHẢN ỨNG CỦA CƠ THỂ

Trước tác động của một kích thích nào đó (gây bệnh, hoặc không gây bệnh), cơ thể động vật đáp lại bằng một hay nhiều phản ứng. Trước một kích thích nhất định, có loại phản ứng là chung cho nhiều loài, ví dụ : đồng tử co nhỏ lại khi ánh sáng đủ cường độ chiếu vào võng mạc; tăng glucose-huyết khi đau đớn.... Có loại phản ứng chỉ là chung cho các cá thể trong một loài; và có loại phản ứng của cá thể (không hoàn toàn giống nhau giữa các cá thể của một loài). Ví dụ, phản ứng chung của mọi người là tăng nhịp tim khi bị stress, nhưng có người tăng quá nhiều (quá hồi hộp, lo lắng), ngược lại, có người lại tăng rất ít (phản ứng loại "thản nhiên"). Nếu nhiều cá thể có chung một phản ứng trước một kích thích, người ta xếp họ thành nhóm và thành kiểu phản ứng. Chẳng hạn, phản ứng của nhóm người già và nhóm người trẻ trước một bệnh nguyên có những đặc trưng khác nhau.

Trong y học, mỗi người bệnh là một cá thể (của một loài), do vậy người ta chú ý đến các đặc điểm phản ứng cá thể và nhóm cá thể.

Đa số cách phản ứng in đậm dấu vết di truyền mang tính bẩm sinh nhưng cũng có nhiều phản ứng hình thành trong quá trình sống, chịu ảnh hưởng của tuổi, giới, trạng thái thần kinh-nội tiết, môi trường, thời tiết....

Từ đó, người ta đi đến khái niệm về *tính phản ứng*. Đó là tập hợp các đặc điểm phản ứng của cơ thể trước các kích thích nói chung và trước bệnh nguyên nói riêng. Tính phản ứng khác nhau có thể làm quá trình bệnh sinh ở mỗi cá thể và mỗi nhóm không giống nhau, đưa lại các kết quả khác nhau (tốt, xấu, nặng, nhẹ), nên các thầy thuốc đều cần biết.

http://tieulun.hopto.org

3.2. NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI TÍNH PHẢN ỨNG

Hiểu biết về tính phản ứng của cơ thể đến nay chưa đầy đủ và chưa thống nhất; kể cả cách phân loại. Tuy nhiên, những gì đã được chứng minh và được đa số thừa nhận đã mang lại những lợi ích về nhận thức lý luận và thực tiễn nghiệp vụ.

Các yếu tố ảnh hưởng tới tính phản ứng gồm :

3.2.1. Thần kinh

a) Trạng thái vỏ não

Nếu vỏ não ở trạng thái hưng phấn, thường tạo ra những phản ứng mạnh và nếu ức chế thì ngược lại. Con vật bị gây mê đáp ứng kém với các kích thích (tiêm adrenalin, mất máu,,,) so với khi nó còn tỉnh. Từ đó, người ta cắt nghĩa được trạng thái sốc rất ồn ào khi truyền máu sai nhóm ở người còn tỉnh; trái lại, sốc này ở người, đang được gây mê lại diễn ra rất thầm lặng. Trong các trạng thái trên, phản ứng sốt và viêm cũng thay đổi như vậy (thân nhiệt tăng nhiều hay ít, viêm mạnh hay yếu). Có thể lấy nhiều ví dụ khác trong thực tế hoặc trong thực nghiệm.

b) Thần kinh cao cấp

Yếu tố tâm lý ảnh hưởng rất rõ tới quá trình bệnh sinh : tuỳ trường hợp, nó làm bệnh diễn biến tốt lên hay xấu đi. Hơn nữa, nhiều khi tâm lý còn là nguyên nhân gây bệnh, hoặc là một liệu pháp thật sự.

Lời nói (chữ viết) ảnh hưởng sâu sắc tới bệnh sinh đã được nhận xét từ lâu, nhất là lời nói của thầy thuốc : nếu thiếu trách nhiệm và đạo đức (nói ra tiên lượng xấu; mắng mỏ, vô tâm...) sẽ ảnh hưởng xấu tới diễn biến của bệnh vì gây ra những chấn thương tâm lý. Trái lại, những lời nói phù hợp với đạo đức nghề nghiệp lại thật sự là những liều thuốc công hiệu.

c) Vai trò thần kinh thực vật

Hệ giao cảm chi phối những phản ứng đề kháng tích cực, do vậy rất có tác dụng khi cơ thể cần huy động năng lượng chống lại các tác nhân gây bệnh; ví dụ khi say tàu xe, khi mệt mỏi... Trái lại, khi cơ thể đã hao cạn dự trữ thì hệ này làm bệnh diễn biến xấu vì phung phí năng lượng : lúc này *hệ cận giao cảm* lại có vai trò phù hợp của mình. Hệ cận giao cảm có vai trò lớn trong tạo trạng thái trấn tĩnh, tiết kiệm năng lượng, tăng chức năng tiêu hoá và hấp thu...

3.2.2. Vai trò nội tiết

a) ACTH và corticosteroid:

Ảnh hưởng tới bệnh sinh thông qua tác dụng chống viêm, ức chế thực bào, gây thoái biến mô lympho, ức chế tạo kháng thể, giảm tính thấm của thành mạch, làm chậm quá trình tạo sẹo, tân tạo glucose từ protid... Như vậy, nó góp phần quan trọng

http://tieulun.hopto.org

khi bệnh nguyên gây ra những trạng thái viêm có cường độ quá mạnh và sự hưng phấn quá mức hệ giao cảm. Tác dụng sẽ xấu đối với bệnh sinh khi cơ thể suy kiệt, khi đe doạ nhiễm khuẩn, hoặc nhiễm khuẩn mà không có các loại kháng sinh thích hợp.

b) Thyroxin:

Ảnh hưởng tới bệnh sinh thông qua tác dụng gây tăng chuyển hoá cơ bản và tăng tạo nhiệt. Có vai trò rất lớn trong phản ứng tạo cơn sốt và sự huy động năng lượng chống lại tác nhân gây bệnh (chống giảm thân nhiệt, chống nhiễm khuẩn...). Ngược lại, sẽ tác dụng không thuận lợi cho bệnh sinh khi cơ thể suy kiệt, chống nóng, sốc, mất máu nặng...).

c) STH và aldosteron:

Chúng đối lập với ACTH và cortisol. Ảnh hưởng tới bệnh sinh thông qua tác dụng tăng cường quá trình viêm, làm mô liên kết tăng sinh, chống hoại tử. Do vậy rất có ích khi cơ thể cần tạo phản ứng viêm mạnh mẽ, cần tăng cường miễn dịch, tạo sẹo, hoặc chống quá trình hoại tử. Tác dụng sẽ không thuận lợi nếu cơ thể cần giảm phản ứng quá mức cần thiết (giảm viêm, giảm phản ứng giao cảm...) để tránh cạn kiệt dự trữ.

3.2.3. Giới và tuổi

a) Giới

Một số bệnh hay gặp và dễ nặng lên ở nam giới (ung thư phổi, loét dạ dày-tá tràng, nhồi máu cơ tim...); một số bệnh khác hay gặp ở nữ giới (bệnh tự miễn, ung thư vú, viêm túi mật...). Điều đáng chú ý là ung thư vú ở nữ có thể chữa rất hiệu quả bằng hormon sinh dục nam. Như vậy, nhiều bệnh phát sinh liên quan với nội tiết ở mỗi giới (điều kiện thuận lợi).

b) Tuổi

Viêm và sốt ở cơ thể trẻ thường mạnh hơn so với cơ thể già. Triệu chứng lâm sàng thường điển hình, thậm chí quá ồn ào (tới mức có hại) so với nhóm tuổi cao. Do vậy, hậu quả tốt hay xấu cũng thường trái ngược nhau : cơ thể trẻ có thể mau lành bệnh (do đề kháng mạnh mẽ), nhưng cũng dễ lâm vào những phản ứng quá mức; còn cơ thể già các biểu hiện bệnh có thể kém rõ ràng (khó chẩn đoán), lại dễ có biến chứng nguy hiểm khi viêm, sốt (do đề kháng kém)...

Trong chuyên khoa, người ta chia ra : bệnh trẻ em, bệnh người già, bệnh của tuổi dậy thì, bệnh người trưởng thành..., thì lý do chủ yếu là tính phản ứng với bệnh nguyên của các lứa tuổi này không giống nhau.

3.2.4. Ảnh hưởng của môi trường

a. Thời tiết :

Nhiệt độ môi trường (quá nóng hay quá lạnh), độ ẩm, sức gió... đều ảnh hưởng tới bệnh sinh của nhiều bệnh, ví dụ khi cơ thể bị nhiễm lạnh, nhiễm nóng, sốc, viêm phổi, hen... Nhiều bệnh dễ phát sinh, tái phát hoặc nặng lên khi thời tiết thay đổi.

http://tieulun.hopto.org

b. Chế độ dinh dưỡng

Dinh dưỡng năng lượng, nhất là dinh dưỡng protein và vitamin, ảnh hưởng rất rõ tới bệnh sinh của nhiều bệnh. Thống kê và nghiên cứu cơ chế cho thấy khi dự trữ protein giảm sút thì tỷ lệ mắc viêm phổi và các bệnh nhiễm khuẩn tăng lên rõ rệt.

Vitamin A có vai trò rất lớn trong tăng cường sức đề kháng của cơ thể nói chung và da, niêm mạc nói riêng; vitamin nhóm B có tác dụng tăng quá trình oxy hoá tế bào, qua đó ảnh hưởng tốt tới chức năng thần kinh, tiêu hoá, thực bào, tăng sức chịu đựng và đề kháng. Thí nghiệm : nhóm chuột thiếu vitamin B bị chết 76,4% khi bị tiêm virus sốt vàng, trong khi nhóm chứng chỉ chết 16,7%. Vitamin C rất cần cho quá trình oxy hoá, do vậy nhu cầu tăng lên khi cơ thể nhiễm khuẩn và ứ đọng các sản phẩm chuyển hoá, giảm khả năng thực bào và đề kháng...

Nói chung, đến nay cơ chế tác dụng của các vitamin đã được làm sáng tỏ ở mức phân tử.

Bản thân chế độ dinh dưỡng xấu không những là điều kiện thuận lợi để bệnh phát sinh và diễn biến xấu, mà còn là nguyên nhân gây bệnh gọi là *suy dinh dưỡng*. Nhiễm khuẩn ở người suy dinh dưỡng thường đưa lại hậu quả xấu hơn : phản ứng sốt biểu hiện rất kém - kể cả khi nhiễm khuẩn cấp - nói lên sự suy giảm miễn dịch và kém đề kháng biểu hiện lâm sàng có thể mờ nhạt (khó chẩn đoán) nhưng dễ tiến triển nặng, dễ tái phát.

Những yếu tố khác của ngoại cảnh có thể ảnh hưởng tới bệnh sinh :

- Địa lý
- Nhịp ngày - đêm
- ...

3.2.5. Cục bộ và toàn thân trong bệnh sinh

Có quan niệm chia quá trình bệnh sinh thành hai nhóm lớn : nhóm biểu hiện *cục bộ* (ví dụ, viêm, gẫy xương, vết chàm), và nhóm biểu hiện *toàn thân* (ví dụ, sốt, sốc, tình trạng nhiễm độc).

Cách phân loại này có thể mang lại một vài lợi ích về nhận thức, nhưng thường tạo ra những sai lầm về quan niệm và hành động, ví dụ chỉ chữa cơ quan bị bệnh mà không chú ý toàn thân, kể cả không chú ý tâm trạng bệnh nhân.

Một số bệnh có thể biểu hiện cục bộ nhưng phải quan niệm đó là bệnh của cả cơ thể, có thể ảnh hưởng rất sâu sắc tới toàn thân. Ví dụ, chỉ đau một chiếc răng cũng có thể gây sốt, kém ăn, mất ngủ và suy nhược. Những bệnh trầm trọng ở từng cơ quan riêng lẻ, như não, tim, thận, gan, phổi... (những cơ quan có chức năng toàn thân) bao giờ cũng kèm theo những rối loạn sâu sắc và nặng nề ở toàn thân - và tử vong có thể do những rối loạn "ngoài cơ quan" đó.

http://tieulun.hopto.org

Ngược lại, trạng thái toàn thân luôn luôn ảnh hưởng tới cục bộ, trước hết là ảnh hưởng tới *đề kháng* và *phục hồi* khi yếu tố bệnh nguyên xâm nhập tại chỗ. Chẳng hạn, tình trạng miễn dịch (toàn thân) làm cho gan (cục bộ) không mắc viêm do virus vết thương sẽ mau lành (tạo sẹo) nếu toàn trạng tốt. Thầy thuốc giỏi bao giờ cũng nhìn toàn thân khi điều trị bệnh "cục bộ".

4. ĐIỀU TRỊ THEO BỆNH SINH VÀ VÒNG BỆNH LÝ

4.1. ĐIỀU TRỊ THEO CƠ CHẾ BỆNH SINH

Người ta chia ra :

- Điều trị triệu chứng :
- Điều trị theo cơ chế bệnh sinh ; và
- Điều trị nguyên nhân.

4.1.1. Điều trị triệu chứng

- Là dùng thuốc và các biện pháp làm giảm hoặc loại bỏ các triệu chứng của bệnh.

Ví dụ, cho thuốc lợi tiểu mạnh để làm giảm phù thũng, dùng thuốc chống ho để giảm đau rát ở họng, cho tanin để chống tiêu lỏng, chườm lạnh để giảm viêm... Các biện pháp này hoàn toàn chưa tác động gì tới nguyên nhân gây bệnh.

- *Điều trị triệu chứng thường bị phê phán nhiều*, vì đó chỉ là giải quyết phần ngọn mà chưa tác động gì vào cái gốc (bệnh nguyên) sinh ra các triệu chứng đó. Sự phê phán này không sai, nếu thực sự thầy thuốc chỉ biết một cách điều trị này, chỉ dùng cách này trong mọi trường hợp. Nó chứng tỏ sự hiểu biệt nông cạn về Sinh lý bệnh và Bệnh học, hoặc kiến thức tối thiểu chưa đủ để hành nghề. Có trường hợp điều trị triệu chứng còn gây tác hại : thuốc giảm đau gây ra sự che lấp triệu chứng bệnh, dẫn tới sai lầm trong chẩn đoán (xem thêm phần dưới : 4.1.2.).

- *Quan niệm đúng*. Trong rất nhiều trường hợp vẫn cần điều trị triệu chứng, có kết hợp, hoặc không kết hợp, với các cách điều trị khác. Vài ví dụ :

+ Một số bệnh do virus (chưa có thuốc chữa nguyên nhân, tự khỏi sau 1 tuần) nhưng rất cần loại bỏ những triệu chứng đang hành hạ người bệnh, giúp người bệnh khả năng chống đỡ các biến chứng.

+ Bệnh viêm họng có thể gây ho dữ dội, đưa đến đau rát ở họng (càng kích thích phản ứng viêm) và gây mất ngủ. Do vậy có khi chỉ cần giảm ho là họng hết bị kích thích, khiến ho có thể tự mất. Nếu cần, cho thêm thuốc chữa nguyên nhân.

+ Những vết thương gây đau đớn quá mức, có thể đưa đến sốc cần giảm đau trước khi (hoặc đồng thời với) chữa nguyên nhân (phẫu thuật).

http://tieulun.hopto.org

4.1.2. Điều trị theo cơ chế bệnh sinh

a) Định nghĩa

Đó là dựa vào sự hiểu biết thấu đáo cơ chế bệnh sinh của một bệnh để áp dụng các biện pháp dẫn dắt sự diễn biến của bệnh đó theo hướng thuận lợi nhất, đem lại kết quả tốt đẹp nhất.

b) Sai lầm

Một nạn nhân ngộ độc bị tiêu lỏng cấp diễn (con đường thải chất độc) gây nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn, thì bệnh sinh là cô đặc máu, tụt huyết áp, quá tải tim mạch, thiếu oxy, rối loạn chuyển hoá (yếm khí), vô niệu và tích lại các sản phẩm acid và chất cặn bã (độc)... Có thể hình dung sự hình thành những *vòng bệnh lý* cấp diễn (xem phần sau : 4.2.). Có những thuốc rất công hiệu làm ngừng lập tức tiêu chảy, nhưng đó là cách điều trị triệu chứng, sai lầm và có hại, vì như vậy không thể loại trừ chất độc.

c) Cách đúng nhất

Chữa theo bệnh sinh. Trường hợp trên, dù đã có hay chưa có các biện pháp trung hoà chất độc, vẫn phải dựa vào cơ chế bệnh sinh (như đã tả ở trên) để điều trị : tiếp dịch nuôi dưỡng và chất điện giải, trợ tim, điều chỉnh thăng bằng acid-base, kiểm soát huyết áp... giúp cho nạn nhân sống sót đến khi chất độc được đào thải hết (tác động vào nhiều khâu, nhưng không tìm cách cắt hẳn tiêu lỏng).

d) Những trường hợp bắt buộc

Phải chọn cách điều trị theo cơ chế bệnh sinh: đó là khi nguyên nhân chỉ có vai trò mở màn (sau đó tự mất đi). Ví dụ, sốc do chấn thương, điện giật, bỏng, sốc... Một bệnh nhân bỏng rộng cần điều trị toàn diện, tích cực và theo dõi chặt chẽ hàng tháng.

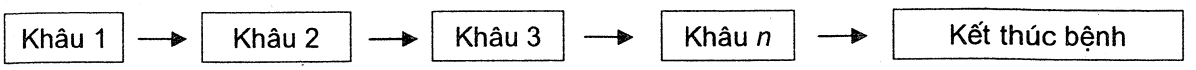
Phải có hiểu biết đầy đủ về sinh lý bệnh mới có thể điều trị tốt theo cơ chế bệnh sinh. Chẳng hạn, những thành tựu thu được trong thời gian gần đây về điều trị bỏng rộng là nhờ các biện pháp mới và sự hiểu biết thêm về cơ chế bệnh sinh của bệnh này.

http://tieulun.hopto.org

4.2. VÒNG BỆNH LÝ

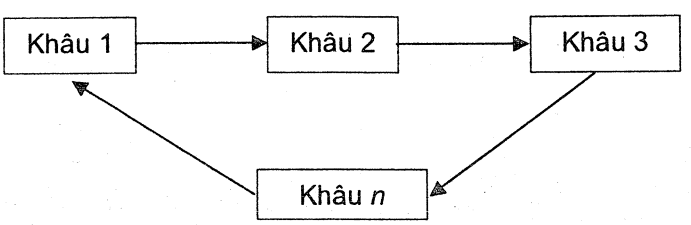
Sự hình thành

Bệnh diễn ra theo trình tự gồm các bước (gọi là các "khâu") nối tiếp nhau theo cơ chế phản xạ, khâu trước là tiền đề tạo điều kiện cho khâu sau hình thành và phát, cho tới khi bệnh kết thúc, như sơ đồ dưới đây:



Bệnh gồm nhiều khâu liên tiếp: không có vòng bệnh lý

Nhiều trường hợp, một khâu nào đó ở lại phía sau (ở phía sau) lại trở thành tiền đề (nuôi dưỡng) cho một khâu trước đó: từ đó, hình thành một *vòng bệnh lý*, với đặc điểm là có khả năng tự duy trì. Vòng này có thể diễn biến cấp tính hoặc kéo dài. Trong đa số trường hợp, vòng bệnh lý làm cho quá trình bệnh sinh ngày càng nặng hơn, có thể quan sát dễ dàng qua các biểu hiện lâm sàng. Xem sơ đồ dưới đây:



Sự hình thành vòng bệnh lý (tự duy trì)

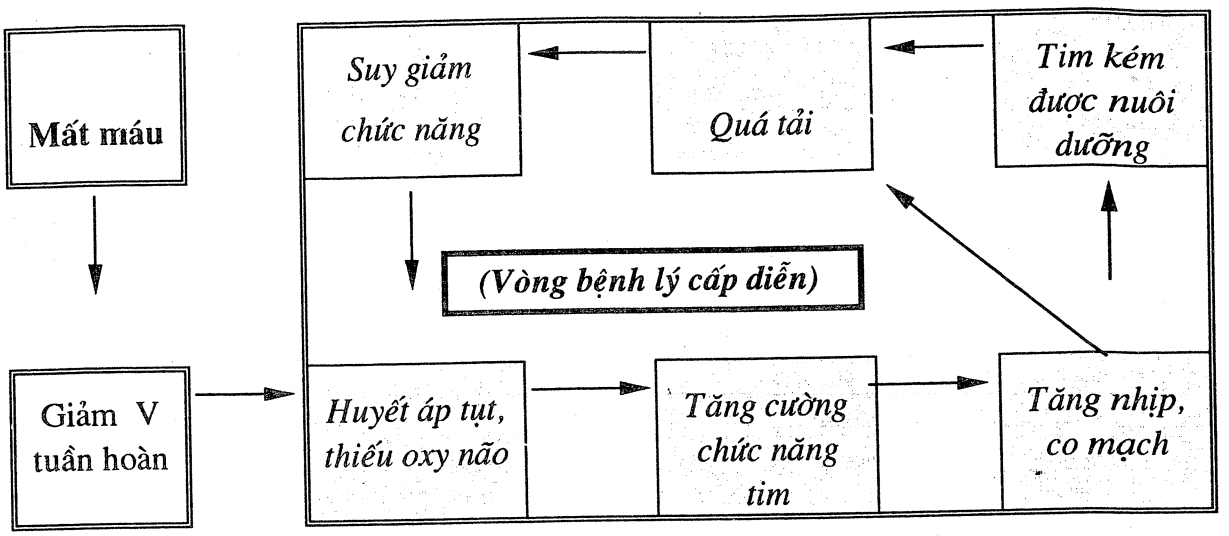
Vài ví dụ:

- Khi đột ngột mất đi 20% lượng máu, cơ thể huy động một loạt biện pháp do hệ giao cảm và hệ tim - mạch chi phối nhằm bù đắp một phần khối lượng máu, duy trì huyết áp ở mức cần thiết tối thiểu, đảm bảo cơ bản về lưu lượng tuần hoàn và nhu cầu oxy cho các cơ quan quan trọng nhất. Cơ thể thích nghi dần, vòng bệnh lý sẽ không hình thành trong thời gian chờ đợi tủy xương sản xuất đủ lượng hồng cầu cần thiết.

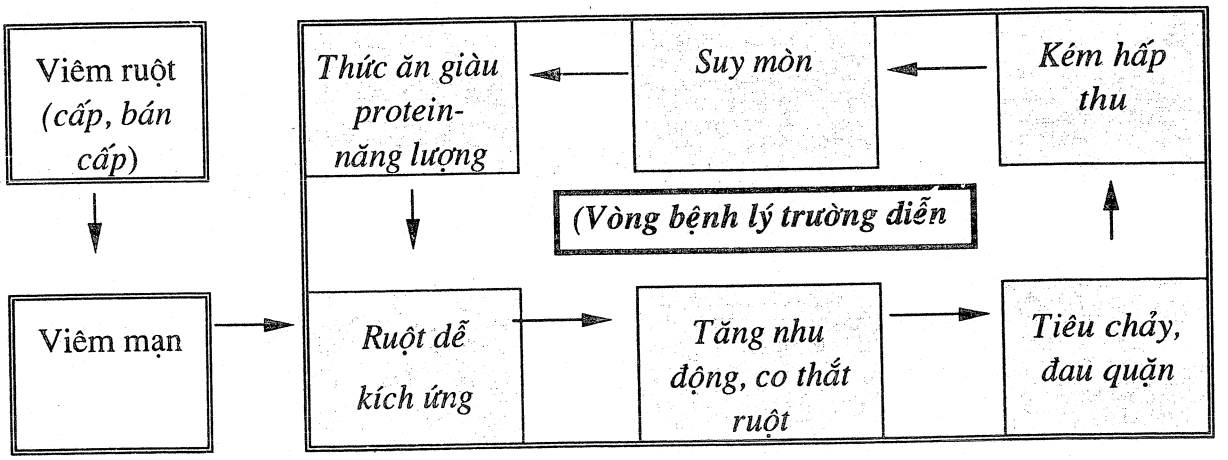
Nếu mất đi tới 40% khối lượng máu, các biện pháp trên chỉ giúp cho cơ thể thích nghi được một thời gian ngắn, và mâu thuẫn sẽ phát sinh: hệ tim - mạch bị quá tải chức năng mà lại kém được nuôi dưỡng. Có thể thấy huyết áp tụt dần, mạch nhanh và yếu dần, kèm theo tình trạng lơ mơ, da lạnh, thể trạng xấu dần đi... Để ra khỏi tình trạng trên, hệ giao cảm và tuần hoàn lại càng phải tăng công suất. Ta nói: vòng bệnh lý đã hình thành. Dưới đây là phần dễ thấy nhất của vòng bệnh lý cấp diễn này (giống sơ đồ 2).

- Vòng bệnh lý cũng có thể tồn tại trường diễn, như trong trường hợp viêm ruột mãn tính với tình trạng ruột dễ bị kích ứng với các thức ăn giàu chất dinh dưỡng. Vi khuẩn có thể gây viêm ruột, từ đó sinh rối loạn tiêu hóa (tiêu lỏng, đau bụng, kém hấp thu và suy mòn cơ thể...). Do điều trị không triệt để, vòng bệnh lý có thể hình thành gây rối loạn tiêu hóa kéo dài nhiều năm.

http://tieulun.hopto.org



Vòng bệnh lý đưa đến sốc trong mất máu cấp



Vòng bệnh lý trong hội chứng ruột dễ kích ứng

Thường thì vòng bệnh lý không tự mất đi, mà cần có sự can thiệp. Khi phát hiện vòng bệnh lý cần tìm cách cắt đứt nhiều khâu, nhất là khâu chính.

5. DIỄN BIẾN VÀ KẾT THÚC CỦA BỆNH NÓI CHUNG

5.1. CÁC THỜI KỲ CỦA MỘT BỆNH

Thông thường, người ta chia quá trình bệnhh sinh ra 4 thời kỳ. Điều này đúng với đa số bệnh, nhất là bệnh nhiễm khuẩn và bệnh mạn tính.

http://tieulun.hopto.org

a) Thời kỳ tiềm tàng

Kể từ lúc bệnh nguyên tác dụng lên cơ thể cho đến khi xuất hiện những dấu hiệu đầu tiên. Nói cách khác, ở thời kỳ này các triệu chứng hoàn toàn chưa biểu hiện, chưa thể chẩn đoán bằng lâm sàng. Đối với các bệnh nhiễm khuẩn, đó là thời kỳ *ủ bệnh*.

Thời kỳ tiềm tàng có thể rất ngắn (khi ngộ độc cấp diễn, trong sốc phản vệ, mất máu đột ngột...), hoặc được coi như không có (như trong điện giật, bỏng...). Cũng có khi thời kỳ tiềm tàng rất dài, ví dụ nhiều tháng, nhiều năm (bệnh dại, bệnh hủi, bệnh AIDS...).

- Trong thời kỳ này cơ thể huy động các biện pháp bảo vệ và thích nghi nhằm đề kháng với tác nhân gây bệnh, do vậy bệnh khởi phát (sớm, muộn, nặng, nhẹ...) là không hoàn toàn giống nhau giữa các cá thể cùng mắc một bệnh.

b) Thời kỳ khởi phát

Từ khi vài biểu hiện đầu tiên cho tới khi có đầy đủ các triệu chứng điển hình của bệnh. Dài hay ngắn khác nhau tuỳ mỗi bệnh. Nhiều bệnh có những dấu hiệu đặc trưng khiến thầy thuốc có thể chẩn đoán sớm mà không cần chờ tới lúc đầy đủ triệu chứng. Ví dụ, trong bệnh sởi thì các vết Koplick hiện ra ngay ngày đầu ở mặt trong má. Ngược lại, rất khó chẩn đoán các bệnh mạn tính trong thời kỳ này.

c) Thời kỳ toàn phát

Các triệu chứng đặc trưng của bệnh xuất hiện đầy đủ khiến khó nhầm với bệnh khác. Độ dài cũng tương đối ổn định, trừ trường hợp các bệnh mạn tính. Tuy nhiên, cũng có thể gặp những trường hợp thiếu một số triệu chứng nào đó (gọi là các thể không điển hình của một bệnh).

d) Thời kỳ kết thúc

Bệnh có nhiều cách kết thúc, trải ra từ khỏi hoàn toàn cho đến tử vong. Các cách kết thúc chủ yếu của một bệnh là :

- Khỏi bệnh

Cần quan niệm rằng khi yếu tố gây bệnh tác hại lên cơ thể, lập tức đã có sự đề kháng, tự hàn gắn và phục hồi. Do vậy, khỏi bệnh cũng là một quá trình, trong đó gồm sự loại trừ các yếu tố gây tổn thương (có thể có, hay không có bệnh nguyên), đồng thời quá trình phục hồi cấu trúc và chức năng chiếm ưu thế so với quá trình tổn thương và rối loạn. Về mức độ lành bệnh, người ta chia ra :

http://tieulun.hopto.org

+ *Khỏi hoàn toàn :*

Hết hẳn bệnh, cơ thể hoàn toàn phục hồi trạng thái sức khoẻ như khi chưa mắc bệnh. Nhiều cơ quan trong cơ thể có khả năng *tái sinh* rất mạnh (sự sinh sản tế bào máu) đó là cơ sở để giúp cơ thể khỏi bệnh hoàn toàn. Với bệnh của con người, thì khỏi hoàn toàn được đo bằng khả năng lao động và hoà nhập xã hội. Ví dụ, số lượng và chất lượng hồng cầu hoàn toàn hồi phục sau tai nạn mất máu cấp. Có ý kiến cho rằng không bao giờ cơ thể trở về trạng thái trước khi mắc bệnh mà ít nhiều có thay đổi (có lợi : tạo ra miễn dịch; hoặc có hại : suy giảm sức khoẻ và tuổi thọ mặc dù không nhận ra - trừ khi mắc liên tiếp nhiều bệnh).

+ *Khỏi không hoàn toàn*

Bệnh không hết hẳn, hoặc toàn trạng không thể trở về như khi chưa mắc bệnh; ví dụ, cánh tay bị thương yếu đi rõ rệt mặc dù vết thương đã lành hẳn, hoặc van tim đã được thay thế nhưng công suất của tim chưa thể như cũ . Nhiều cơ quan trong cơ thể có khả năng hoạt động bù rất mạnh (cơ thể vẫn không biểu hiện bệnh nếu mất 3/4 gan, 1,5 quả thận, 3/5 phổi...), do vậy nhiều trường hợp khỏi không hoàn toàn bị đánh giá sai là khỏi hoàn toàn (gan xơ, mất 50% tế bào nhu mô vẫn chưa có biểu hiện suy gan). Tuy nhiên, vẫn có nhiều trường hợp rất khó phân biệt với khỏi hoàn toàn; ví dụ: khi cắt bỏ một thận, thận thứ hai vẫn đảm bảo tốt chức năng đào thải (bệnh nhân vẫn lao động và hoà nhập xã hội tốt cho đến cuối đời).

Ngoài ra, khỏi không hoàn toàn còn gồm :

◦ *Để lại di chứng*: bệnh đã hết nhưng hậu quả về giải phẫu và chức năng thì vẫn còn lâu dài (sau viêm não, trí khôn sút giảm; gãy xương đã liền nhưng có di lệch, khó cử động; viêm nội tâm mạc đã hết nhưng để lại di chứng hẹp van tim; xuất huyết não đưa đến liệt một chi...). Nói chung, gọi là di chứng nếu nó không diễn biến để tiến tới nặng thêm. Nhiều di chứng có thể khắc phục một phần hay toàn phần nhờ sự tiến bộ của y học.

◦ *Để lại trạng thái bệnh lý* : diễn biến rất chậm, và đôi khi có thể xấu đi. Khó khắc phục. Ví dụ, do chấn thương, bị cắt cụt một ngón tay; vết thương còn để lại sẹo lớn...

- Chuyển sang mạn tính :

Tức là giảm hẳn tốc độ diễn biến. Có bệnh diễn biến mạn tính ngay từ đầu (xơ gan, vữa xơ động mạch), nhưng cũng có những bệnh từ cấp tính chuyển sang mạn tính. Có thể có những thời kỳ được coi như đã khỏi, hoặc đã ngừng diễn biến, hoặc diễn biến hết sức chậm, nhưng sẽ *tái phát* và có thể có những đợt cấp (tiến triển nhanh hơn). Nhiều trường hợp bệnh mạn tính chưa có cách chữa, hoặc chỉ mong nó ngừng lại mà không mong nó lùi lại.

http://tieulun.hopto.org

+ Có bệnh không bao giờ mạn tính (sốc, ung thư gan, điện giật...)

+ Có bệnh lại rất dễ chuyển sang mạn tính (viêm đại tràng, lỵ amip, lao khớp...). Nguyên nhân : yếu tố bệnh nguyên khó khắc phục; đề kháng kém; sai lầm trong chẩn đoán (muộn) hoặc trong điều trị.

Người ta phân biệt *tái phát* và *tái nhiễm* (mắc lại) đều là mắc lại bệnh cũ nhưng một bên thì bệnh nguyên vẫn tồn tại trong cơ thể, nay tiếp tục gây bệnh còn một bên là đã hết bệnh nguyên trong cơ thể, nay lại từ ngoài xâm nhập cơ thể. Sốt rét có khi là tái phát, có khi là tái nhiễm.

- ***Chuyển sang bệnh khác*** :

Viêm gan do virus sau khi khỏi vẫn có một tỷ lệ cao chuyển thành xơ gan; rồi từ xơ gan lại có thể chuyển thành ung thư gan. Viêm màng trong tim dễ chuyển thành bệnh van tim, từ viêm họng có thể mắc tiếp viêm cầu thận...

5.2. TỬ VONG

Chết là một cách kết thúc của bệnh, nhưng là một *quá trình*, mặc dù chỉ kéo dài vài chục giây tới mười phút - được nghiên cứu dưới cái tên là *tình trạng cuối cùng* của cuộc sống. Đến nay, tuyệt đa số nhân loại đều chết bệnh mà không phải chết già. Dẫu vậy, trạng thái cuối cùng cũng tương tự nhau.

- *Hiện nay, hầu hết tử vong là do bệnh*, rất ít trường hợp tử vong thuần tuý do già. Theo một tính toán tuổi thọ con người có thể tới 200 năm. Thực tế, có đã trường hợp sống trên 150 năm.

- *Tử vong là một quá trình* (gọi là tình trạng kết thúc), trong trường hợp điển hình gồm 2-4 giai đoạn:

+ *Giai đoạn đầu tiên* (giờ, ngày): hạ huyết áp (60mmHg); tim nhanh và yếu; tri giác giảm (có thể lú lẫn, hôn mê).

+ *Giai đoạn hấp hối* các chức năng suy giảm toàn bộ, kể cả có rối loạn (co giật, rối loạn nhịp tim, nhịp thở. Kéo dài 2-4 phút (có thể ngắn hơn hoặc dài tới 10-15 phút).

+ *Giai đoạn chết lâm sàng:* các dấu hiệu bên ngoài của sự sống không còn (thở, tim đập, co đồng tử do ánh sáng...) tuy nhiên, nhiều tế bào của cơ thể còn ít nhiều hoạt động (kể cả não), thậm chí vẫn còn hoạt động. Nhiều trường hợp còn có thể hồi phục cơ thể, nhất là nếu chết đột ngột ở một cơ thể không suy kiệt. Trừ khi đã chết não.

+ *Giai đoạn chết sinh vật* (sinh học): não chết hẳn

• Cấp cứu - hồi sinh

• Trường hợp chết đột ngột ở một cơ thể chưa suy kiệt, có thể hồi sinh khi chết lâm sàng, chủ yếu bằng hồi phục tim (kích thích, bóp ngoài lồng ngực) và hô hấp (máy, thổi ngạt).

• Thời gian an toàn của não là 6 phút (trung bình), trường hợp đặc biệt (lạnh, mất máu cấp) có thể dài hơn. Nếu tỉnh lại sau 6 phút có thể để lại di chứng não (nhẹ hay nặng, tạm thời hay vĩnh viễn).

http://tieulun.hopto.org

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA GLUCID

Mục tiêu

1. Trình bày tình trạng mất cân bằng glucose máu.

2. Trình bày bệnh nguyên, bệnh sinh của bệnh tiểu đường.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. VAI TRÒ CỦA GLUCID ĐỐI VỚI CƠ THỂ

Glucid chiếm tỷ lệ cao nhất trong khẩu phần ăn hằng ngày: trên 50% năng lượng của khẩu phần là từ glucid. Trong cơ thể, glucid là nguồn năng lượng chủ yếu và trực tiếp cho mọi hoạt động của mọi tế bào, mô và cơ quan. Glucid dưới dạng glycogen cũng là nguồn năng lượng dự trữ quan trọng nhất để sử dụng ngay của cơ thể.

Ở người và động vật cao cấp, glucid tồn tại dưới ba dạng chủ yếu:

* *Dạng dự trữ:* Glycogen, tập trung nhiều ở gan và cơ.

* *Dạng vận chuyển:* Glucose trong máu và các dịch ngoại bào.

* *Dạng tham gia cấu tạo tế bào và các chất khác*: Pentose trong thành phần acid nucleic (ADN, ARN), glucid phức tạp tham gia cấu tạo màng tế bào, màng các bào quan (glycoprotein, glycolipid). Acid hyaluronic là một disaccarid có trong dịch thủy tinh thể của mắt, trong cuống rau, có tác dụng ngăn chặn sự xâm nhập của các chất độc hại. Heparin là một mucopolysaccarid có tác dụng chống đông máu. Condroitin là một mucopolysaccarid acid có nhiều trong sụn, các mô liên kết của da, gân, van tim, thành động mạch ...

Chuyển hoá glucid cung cấp nhiều sản phẩm trung gian quan trọng, liên quan chặt chẽ với chuyển hoá các chất khác, là nguồn tạo lipid và một số acid amin.

1.2. TIÊU HOÁ, HẤP THU, VẬN CHUYỂN

Trừ cellulose (vì cơ thể không có enzym thuỷ phân) còn hầu hết các dạng glucid khác của thức ăn đều được cơ thể tiêu hoá và hấp thu. Các polysaccarid, disaccarid của thức ăn được các enzym của ruột và tụy (disaccaridase, amylase) biến thành các monosaccarid: glucose, galactose, fructose, pentose; còn tinh bột và glycogen được biến thành maltose, isomaltose, dextrin giới hạn... đều được hấp thu ở ruột.

Các monosaccarid được hấp thu ngay ở đoạn đầu của ruột non theo hai cơ chế:

(1) Khuếch tán thụ động: Do sự chênh lệch nồng độ của các monosaccarid có trong lòng ruột so với trong tế bào của màng ruột

(2) Vận chuyển tích cực: ở ruột non, glucose, galactose được hấp thu rất nhanh qua màng của tế bào thành ruột. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào sự có mặt của ion natri. Năng lượng cung cấp cho sự vận chuyển tích cực này, chính là năng lượng vận

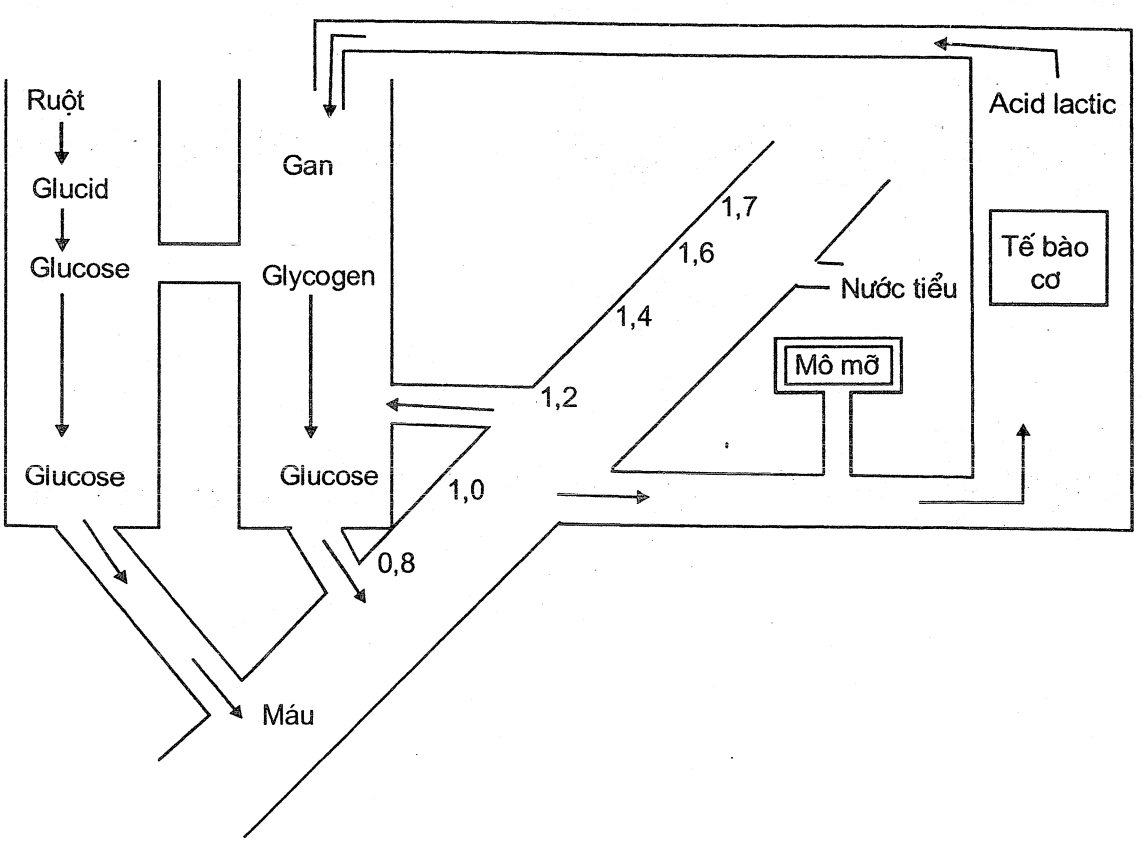
http://tieulun.hopto.org

chuyển ion natri qua màng đáy tế bào (bơm natri) để nồng độ natri trong tế bào luôn luôn thấp.

Sau khi hấp thu, các monosaccarid theo hệ thống tĩnh mạch cửa đến gan và phần lớn được giữ lại ở đây để chuyển thành dạng cao phân tử: glycogen dự trữ. Gan là cơ quan dự trữ glucid quan trọng nhất của cơ thể để duy trì cân bằng đường huyết.

Dù thu nhận loại monosaccarid nào nhưng khi thoái hoá glycogen thì gan chỉ đưa vào máu một loại monosaccarid duy nhất, đó là glucose.

Glucose máu khuếch tán tự do qua thành mạch vào gian bào. Một số tế bào như: hồng cầu, tế bào gan, tế bào não, glucose thấm vào một cách dễ dàng, không cần sự có mặt của insulin. Hầu hết các tế bào khác, muốn thu nhận được glucose đòi hỏi phải có insulin. Trong tế bào, glucose được chuyển ngay thành glucose-6-phosphat nhờ hexokinase và sau đó biến thành năng lượng (ATP) để sử dụng cho hoạt động của tế bào. Trong trường hợp được bổ sung quá nhiều glucid, cơ thể sẽ chuyển phần thừa để tổng hợp acid béo, acid amin. Ngược lại, nếu bổ sung glucid không đủ so với nhu cầu năng lượng thì cơ thể sẽ thoái hoá lipid và protid để bù đắp sự hao hụt năng lượng. Khi đường huyết quá cao (trên 1,6 g/l), vượt quá khả năng tái hấp thu của ống thận thì đường sẽ bị đào thải vào nước tiểu.



Gan là cơ quan điều hoà chuyển hoá glucid trong cơ thể. Nó tiếp nhận glucose từ ruột để sản xuất glycogen và đưa glucose vào máu khi nồng độ ở máu thấp hơn 0,8g/lít, và nhận từ máu nếu nồng độ trên 1,2g/lí:. Mô mỡ cũng nhận glucose để tổng hợp lipid nếu nồng độ ở máu trên 1,2g/lít. ở nồng độ 1,7g/lít glucose bắt đầu đào thải theo nước tiểu.

http://tieulun.hopto.org

1.3. CHUYỂN HOÁ

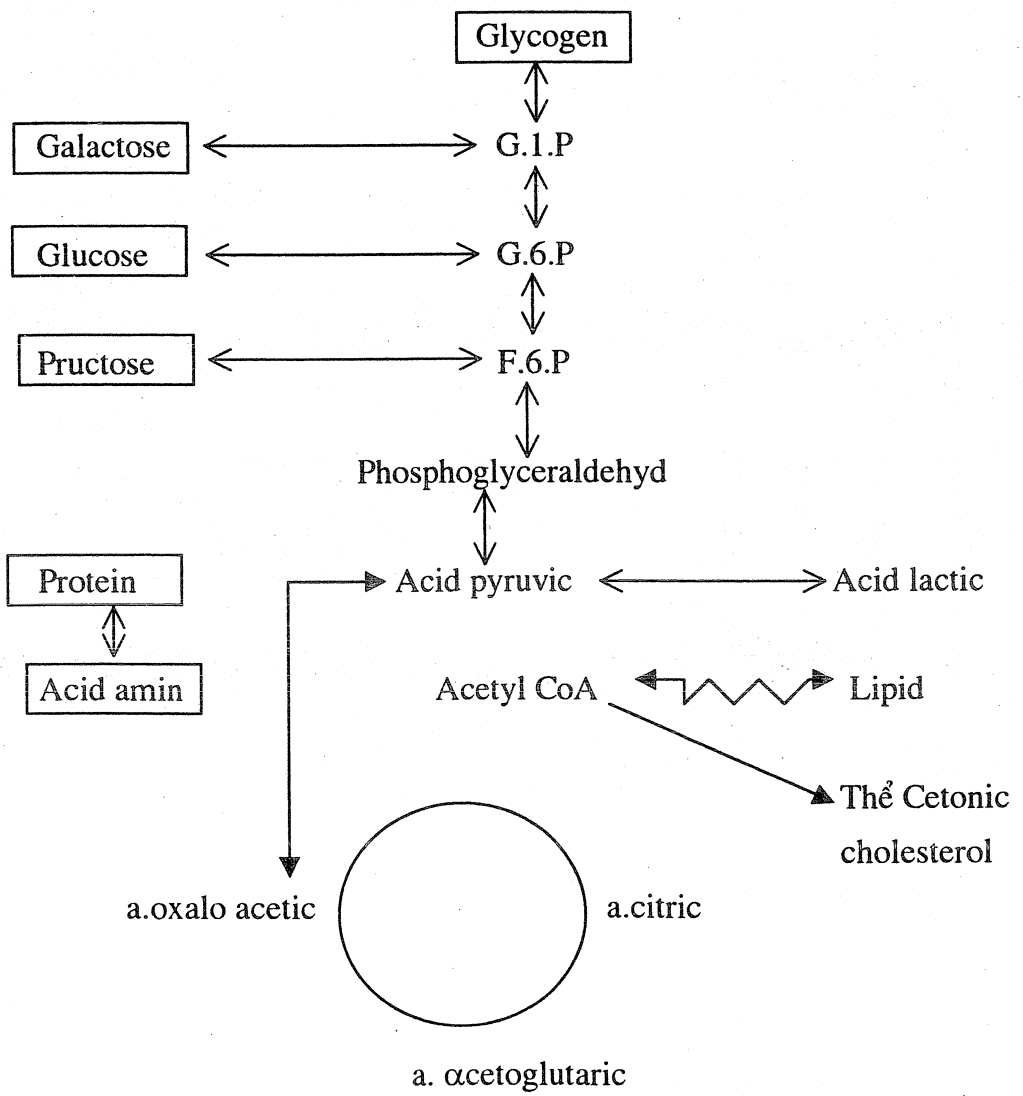
Vào tế bào, glucose (cả fructose và galactose) biến thành glucose-6-phosphat (G-6-P). Tùy theo nhu cầu, tùy loại tế bào mà G-6-P có thể đi theo các con đường khác nhau:

- Tổng hợp thành glycogen dự trữ: chủ yếu xảy ra ở gan và cơ.

- Khử phosphat cung cấp lại glucose cho máu: xảy ra ở gan.

- Thoái biến thành acid pyruvic rồi acetyl CoA vào chu trình Krebs cho năng lượng, CO_2 và H_2O: xảy ra ở ty lạp thể của mọi tế bào : gọi là con đường *đường phân* (glycolyse).

- Tham gia chu trình pentose tạo acid béo: xảy ra ở gan và mô mỡ với sự hỗ trợ của insulin.



Các bước chủ yếu chuyển hoá glucid trong tế bào

http://tieulun.hopto.org

Oxy hoá glucose, chủ yếu theo con đường *đường phân*.

Còn con đường pentose chỉ chiếm tỷ lệ 7-10%. Riêng ở hồng cầu, tế bào gan, tổ chức mỡ, tế bào tuyến sữa đang thời kỳ hoạt động thì glucose được oxy hoá theo con đường pentose chiếm ưu thế. Chu trình pentose cho $NADPH_2$ (Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat), cung cấp hydro cho các phản ứng để tổng hợp acid béo, cholesterol, hormon steroid, cung cấp pentose phosphat là nguyên liệu tổng hợp acid nucleic. Ngoài ra $NADPH_2$ còn có vai trò đặc biệt quan trọng: chống sự tự oxy hoá trong hồng cầu.

1.4. ĐIỀU HOÀ CÂN BẰNG GLUCOSE MÁU

Bình thường, glucose máu khoảng 1 g/l. Khi cơ thể sử dụng mạnh glucid (lao động nặng, hưng phấn thần kinh, sốt, ...) thì glucose máu có thể lên tới 1,2 – 1,5 g/l. Khi nghỉ ngơi, ngủ, glucose máu có thể giảm tới 0,8 g/l. Nếu vượt quá 1,6 g/l thì glucose bị đào thải qua thận, nếu giảm xuống dưới 0,6 g/l thì các tế bào thiếu năng lượng, có thể dẫn đến hôn mê. Bằng cơ chế điều hoà, cân bằng lượng glucid được cung cấp với lượng glucid tiêu thụ mà cơ thể người bình thường duy trì được glucose máu ở mức thích hợp từ 0,8 – 1,2 g/l. Hệ nội tiết và hệ thần kinh là những cơ quan trực tiếp điều hoà glucose máu.

Nguồn cung cấp	**Tiêu thụ**
- Glucid thức ăn - Glycogen của gan: lượng glycogen dự trữ của gan có thể bổ sung và duy trì glucose máu trong 5-6 giờ. - Glycogen của cơ: co cơ tạo a.lactic; về gan; tổng hợp lại thành glucose. - Tân tạo glucose từ sản phẩm chuyển hoá của protid (và lipid).	- Thoái hoá trong tế bào cho năng lượng, CO_2, H_2O. - Tổng hợp lipid, acid amin. - Thải qua thận nếu glucose máu vượt quá 1,6g/l.

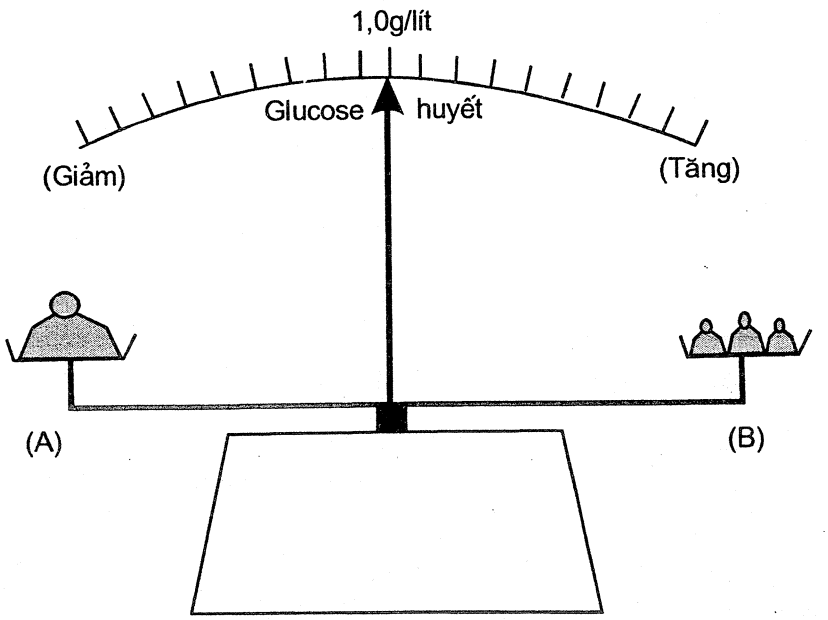
1.4.1. Vai trò điều hoà của nội tiết

Một số nội tiết tố có tác dụng lên một số enzym chuyển hoá glucid nên ảnh hưởng đến mức glucose máu. Có hai nhóm đối lập nhau :

(1) Một bên là insulin làm giảm glucose máu.

(2) Một bên là một tập hợp gồm nhiều nội tiết tố và một số chất khác có tác dụng làm tăng glucose máu.

http://tieulun.hopto.org



Sự cân bằng glucose huyết

Trong điều hòa nồng độ glucose huyết người ta chia các hormon thành hai nhóm:

A: Insulin (làm giảm glucose huyết)

B: Hệ đối kháng insulin (làm tăng glucose huyết) được ví như các quả cân hai bên đĩa cân. Bệnh tiểu đường có thể xảy ra khi insulin giảm chức năng hoặc khi hệ đối kháng Insulin vượt trội lên.

***a) Insulin*:**

Do tế bào beta của đảo tụy tiết có tác dụng làm giảm glucose máu nhanh và mạnh.

Insulin làm glucose nhanh chóng vào tế bào và nhanh chóng được sử dụng (thoái hoá cho năng lượng, tổng hợp glycogen, tổng hợp lipid, acid amin) :

- Hoạt hoá hexokinase làm glucose nhanh chóng vào tế bào.

- Tăng khả năng thấm ion kali và phosphat vô cơ vào tế bào, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phosphoryl hoá và sử dụng glucose.

- Trực tiếp chuyển glycogen synterase từ dạng không hoạt động sang dạng hoạt động để tổng hợp glycogen từ glucose.

- Ức chế một số enzym xúc tác tân tạo đường như pyruvat carboxylase.

- Gắn với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào đích, tạo nên chất trung gian (mediator) là oligoglycopeptid có tác dụng vận chuyển glucose vào tế bào.

- Làm giảm thoái hoá các chất có khả năng tạo ra glucose như: glycogen, lipid, protid.

http://tieulun.hopto.org

b) Hệ đối kháng với insulin:

Có tác dụng làm tăng glucose máu.

- *Adrenalin*: kích thích tạo AMP vòng của tế bào đích, tăng hoạt hoá enzym phosphorylase ở gan làm tăng thoái hoá glycogen tạo glucose.

- *Glucagon*: tác dụng tương tự như adrenalin nhưng mạnh hơn và kéo dài hơn. Glucagon còn kích thích phân huỷ mỡ do enzym lipase được hoạt hoá bởi AMP vòng.

- *Glucocorticoid*: ngăn cản glucose thấm vào tế bào (trừ tế bào não). Tăng hoạt hoá G-6-phosphatase làm tăng giải phóng glucose ở gan vào máu. Tăng tân tạo glucose từ protid.

- *Thyroxin*: tăng hấp thu đường ở ruột, tăng phân huỷ glycogen.

- *STH*: tăng thoái hoá glycogen bằng cách ức chế enzym hexokinase. STH còn hoạt hoá insulinase.

- Insulinase và kháng thể chống insulin: trực tiếp huỷ insulin (gặp trong một số trường hợp bệnh lý).

1.4.2. Thần kinh

- Thí nghiệm cổ điển của Claude Bernard: Bernard châm vào não thất 4 đã gây tăng đường huyết. Bykov gây được tăng đường huyết bằng phản xạ có điều kiện.

- Đường huyết tăng trong một số trường hợp hưng phấn vỏ não và hệ giao cảm (hồi hộp, xúc động, stress).

- Vai trò của vùng dưới đồi: đến nay người ta đã phát hiện được hai trung tâm (A và B) ở vùng dưới đồi tham gia điều hoà đường huyết thông qua hormon:

+ Trung tâm A: Gồm những tế bào thần kinh, không có mặt insulin vẫn thu nhận được glucose từ máu. Trung tâm nàu đại diện cho các tế bào "không cần" insulin vẫn thu nhận được glucose, như: tế bào não, gan, hồng cầu. Khi glucose máu giảm xuống dưới 0,8 g/l thì trung tâm A bị kích thích làm tăng tiết glucagon, adrenalin, ACTH, LMH (Lipid mobilising hormon) để tăng tạo glucose cho đạt nồng độ 1 g/l.

+ *Trung tâm B*: Đại diện cho tất cả các tế bào còn lại của cơ thể, "phải có" insulin mới thu nhận được glucose. Các tế bào loại này sử dụng được thể ceton như là một nguồn năng lượng bổ sung quan trọng. Khi thiếu insulin, trung tâm B sẽ huy động mọi cơ chế nội tiết làm glucose máu tăng rất cao, đủ thấm vào tế bào nhờ sự chênh lệch lớn về nồng độ glucose trong và ngoài tế bào. Tuy nhiên nếu chỉ trông cậy vào

http://tieulun.hopto.org

sự khuếch tán nhờ nồng độ cao thì nồng độ này phải tăng gấp 4 lần bình thường mới đủ. Khi đó lượng glucose bị thận đào thải sẽ rất lớn (gặp trong bệnh tiểu đường do thiếu insulin).

2. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ GLUCID

Rối loạn chuyển hoá glucid được phản ánh ở lượng glucose máu: tăng hoặc giảm.

2.1. RỐI LOẠN GLUCOSE MÁU

2.1.1. Giảm glucose máu

Khi nồng độ glucose máu dưới 0,8 g/l.

a) Nguyên nhân:

- *Cung cấp thiếu*: khẩu phần hàng ngày thiếu về lượng: (xem bài đói).

- *Rối loạn khả năng hấp thu glucid*:

+ Thiếu enzym tiêu glucid của tụy và ruột.

+ Giảm diện tích hấp thu của ruột: cắt đoạn ruột, tắc ruột, viêm ruột, ...

+ Giảm quá trình phosphoryl hoá ở tế bào thành ruột: ngộ độc, viêm ruột mạn tính.

+ Thiếu bẩm sinh enzym galactose uridyl transferase nên galactose không chuyển được thành Glucose. Trẻ không chịu được sữa, nôn sau khi bú, tiêu chảy, suy dinh dưỡng.

- *Rối loạn khả năng dự trữ:*

+ Gan giảm khả năng dự trữ glucid: gan là kho dự trữ đường của cơ thể. Trong các bệnh lý của gan: viêm gan, xơ gan... thì glucose máu giảm.

+ Thiếu bẩm sinh một số enzym ở gan như: phosphorylase, amylo-1-6-glucosidase làm ứ đọng glycogen hoặc sản phẩm thoái hoá dở dang (dextrin giới hạn), gây hạ glucose máu khi đói.

+ Gan giảm khả năng tân tạo glucid từ các sản phẩm khác cũng làm giảm lượng glucose máu.

- *Tăng mức tiêu thụ*: tiêu thụ glucid tăng trong tất cả các trường hợp đòi hỏi tăng năng lượng của cơ thể: co cơ, run (chống rét), sốt kéo dài.

- *Rối loạn điều hoà của hệ thần kinh, nội tiết*: cường phó giao cảm, ức chế giao cảm. Giảm tiết các nội tiết tố có tác dụng làm tăng glucose máu, hoặc tăng tiết insulin.

http://tieulun.hopto.org

- *Thận giảm khả năng tái hấp thu glucose* (hay là thận hạ thấp ngưỡng hấp thu glucose). Nguyên nhân: do rối loạn quá trình phosphoryl hoá ở tế bào ống thận (bệnh bẩm sinh).

Ngoài ra, bệnh u tế bào beta của đảo tụy (u ở thân tụy) tăng tiết insulin gây hạ đường máu kịch phát. Bệnh thường nặng, dễ bị hôn mê do những cơn hạ glucose máu.

b) Biểu hiện và hậu quả:

- Thiếu G_6P trong tế bào, kích thích não gây cảm giác đói

- Run tay chân, tim nhanh, vã mồ hôi: do kích thích giao cảm.

- Ruột tăng co bóp (cồn cào), dạ dày tăng tiết dịch, mắt hoa, rã rời chân tay, có thể bị xỉu.

- Khi glucose máu giảm nặng (dưới 0,6 g/l), các tế bào thiếu năng lượng, các chức phận bị rối loạn nhất là tế bào não, tim... , người bệnh bị sây sẩm và có thể bị hôn mê. Trường hợp giảm glucose máu nặng và đột ngột có thể bị co giật, hôn mê, chết.

2.1.2. Tăng glucose máu

Khi lượng glucose máu trên 1,2 g/l.

a) Nguyên nhân:

Thường ngược với tình trạng giảm glucose máu ở trên.

- Xảy ra trong và sau bữa ăn, nhất là khi ăn nhiều disaccarid và monosaccarid.

- Giảm tiêu thụ: trường hợp thiếu oxy (ngạt, gây mê).

Thiếu vitamin B_1: B_1 là coenzym của nhiều enzym (multienzym) khử carboxyl oxy hoá acid pyruvic và acid alpha cetoglutaric. Thiếu B_1 gây ứ trệ acid pyruvic.

- Hưng phấn thần kinh, nhất là hệ giao cảm (tức giận, hồi hộp).

- U não, trung tâm B kém nhậy cảm với insulin.

- Bệnh nội tiết: giảm tiết insulin, tăng tiết các hormon đối lập, tăng hoạt tính insulinase, có kháng thể chống insulin.

b) Hậu quả:

Tăng glucose máu, nói chung không có gì độc cho tế bào nhưng nó làm tăng áp lực thẩm thấu gây đái nhiều, đồng thời mất natri, kali, đặc biệt khi lượng glucose máu quá cao vượt quá ngưỡng hấp thu của thận sẽ gây ra glucose niệu.

Tăng glucose máu do rối loạn nội tiết nhất là rối loạn bài tiết insulin của tế bào Beta đảo tụy thì rối loạn chuyển hoá glucid rất trầm trọng, gặp trong bệnh tiểu đường dưới đây.

http://tieulun.hopto.org

2.2. BỆNH TIỂU ĐƯỜNG

Từ thế kỷ XI, y văn đã mô tả một bệnh lạ, với 4 triệu chứng chính: ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, gầy nhiều. Về sau, nhờ quan sát thấy kiến bu vào bãi nước tiểu nên thêm triệu chứng nước tiểu ngọt. Từ đó tên chính thức là bệnh tiểu đường.

2.2.1. Quá trình phát hiện nguyên nhân gây bệnh

- Với kính hiển vi thô sơ, năm 1877 Lancereau là người đầu tiên mô tả tổn thương tuỵ ở người bệnh, gợi ý để Von Mering và Minkowsky làm thí nghiệm cắt tuỵ vào năm 1889 gây được bệnh tiểu đường thực nghiệm ở chó. Năm 1900 Sabolov xác định đảo Langherhans liên quan tới chức năng nội tiết của tuỵ và năm 1921 Banting và Best phân lập được insulin. Năm 1956 Sanger xác định được cấu trúc cấp I của chất này; năm 1965 tổng hợp nhân tạo ở Trung Quốc. Nay, đã biết insulin được tạo ra từ một tiền chất là proinsulin và trước đó là chất preproinsulin bằng cách cắt bỏ một đoạn peptid 24 acid amin, rồi cắt thêm một đoạn peptid khác ở giữa chuỗi.

- Tiểu đường thực nghiệm ở động vật và tiểu đường ở người được điều trị hiệu quả bằng tiêm insulin chứng minh rằng thiếu insulin là nguyên nhân của bệnh này.

- Cơ chế tác dụng của insulin cũng được sáng tỏ: nó giúp glucose vào được tế bào nhờ sự gắn kết của insulin lê thụ thể của hormon này trên bề mặt tế bào.

- Về sau, khi đã có thể đo được nồng độ insulin trong máu, người ta phát hiện nhiều bệnh nhân tiểu đường nhưng nồng độ insulin trong máu không thấp, mà còn cao hơn người bình thường. Từ đây, phát hiện một nguyên nhân mới gây tiểu đường: đó là khi insulin bị kháng, đòi hỏi một nồng độ cao hơn bình thường mới đưa được đủ glucose vào tế bào. Có nhiều cơ chế gây ra hiện tượng kháng insulin: do bản thân thụ thể giảm nhạy cảm với insulin; tình trạng mô mỡ tích lại ở các tạng (béo thân), hay gặp do do stress thần kinh, làm mô này giảm nhạy với insulin; hoặc do các tuyến đối kháng insulin cường tiết

- Mức độ kháng insulin được đo bằng nghiệm pháp dung nạp glucose: cho uống nước đường, theo dõi nồng độ glucose -huyết, nếu giảm chậm là có kháng. n giản hơn, có thể đo nồng độ glucose -huyết lúc đói: nếu thấy vẫn cao là có kháng.

- Những điều nêu tóm tắt ở trên là cơ sở để phân loại bệnh tiểu đường thành hai typ chính: I và II

2.2.2. Bệnh nguyên và phân loại bệnh tiểu đường

a) Tiểu đường typ I *(do thật sự kém sản xuất insulin)*

- *Bệnh có tính chất di truyền rõ rệt*, phát bệnh tự nhiên, ít phụ thuộc vào điều kiện môi trường. Bệnh gặp ở 0, 2 0,5% số người trong quần thể và chiếm 5-10% tổng số bệnh nhân tiểu đường. Nếu trong gia đình có cha hoặc mẹ bị bệnh này thì số con cái có nguy cơ mắc bệnh là 8 - 10%; nếu cả cha và mẹ đều mắc thì tới 40% số con mắc bệnh.

Các gen liên quan là HLA-DR3, HLA-D4 và DQW-8, còn gen kháng là HLA-DRW2, B7.

- *Tuổi*: xuất hiện sớm: dưới 20 tuổi; nếu theo dõi chặt chẽ có thể phát hiện ở tuổi 11 hay 12, nhờ vậy có thể điều trị sớm.

http://tieulun.hopto.org

- *Cơ chế phát bệnh*:

Cơ chế miễn dịch đã được chứng minh.

Ở động vật, thấy ở dòng chuột cống BB (Bio-Breeding) và dòng chuột nhắt NOD (non obese diabetic) có sự tự phát sinh bệnh khi chúng đạt tuổi nhất định với những bằng chứng tự miễn do một dòng T. Nếu loại bỏ dòng tế bào này thì bệnh không xuất hiện. Với chuột NOD, không phát bệnh khi còn non tuổi, nhưng nếu nhận tế báo T từ chuột trưởng thành (đã phát bệnh) thì cũng phát bệnh sớm hơn bình thường.

Ở người, đã phát hiện trong máu bệnh nhân có kháng thể chống tế bào *beta*, *và/hoặc* chống insulin, *và/hoặc* chống thụ thể insulin. Có tác giả tìm được những tế báo T cảm ứng sinh các kháng thể trên, hoặc trực tiếp thâm nhiễm vào đảo tuỵ gây độc cho tế bào T. ở người, cũng phát hiện một số bệnh tiểu đường typ I do nhiễm virus (quai bị, rubeole) nhưng chưa rõ cơ chế cụ thể

- *Diễn biến*: Khởi phát nhanh, cấp. Bệnh nhân chỉ sống được nếu được tiêm liên tục và đủ liều, insulin. Do vậy, trước đây typ I có tên là *tiểu đường phụ thuộc insulin*.

b)Tiểu đường typ II:

- *Nổi bật là hiện tượng kháng insulin*, đồng thời có thể gặp tăng nồng độ insulin trong máu. Bệnh phát sinh muộn (trên 40 tuổi) và rất phụ thuộc vào các điều kiện thuận lợi của thói quen và môi trường. Tuy nhiên, ngay từ đầu khi mới phát bệnh, hoặc muộn về sau, có thể có cả thiếu insulin. Do vậy, việc điều trị có thể cần insulin hoặc chưa cần, tuỳ loại bệnh và tuỳ giai đoạn.

Do trên, có thể chia typ II tiểu đường thành hai typ nhỏ: tuỳ theo kháng insulin là chính hay thiếu insulin là chính.

- *Thống kê*: Từ nhiều năm trước, khi thống kê 997 trường hợp tiểu đường, Bell đã nhận thấy nếu tuổi bệnh nhân dưới 20 thì 100% có tổn thương đảo tuỵ (sau này gọi đây là typ I). Trong khi đó, những bệnh nhân tiểu đường 50-60 tuổi thì chỉ có 48% tổn thương đảo tuỵ; còn nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi chỉ 34% tổn thương đảo tuỵ. ở nhóm cuối, có những người mắc bệnh từ khi còn trẻ vẫn sống sót tới tuổi đó, nhưng đa số là những người mắc bệnh muộn. Trước khi có thống kê này, y học chỉ biết tiểu đường là do thiếu tuyệt đối insulin. Nay, biết thêm loại tiểu đường do thiếu tương đối insulin, và gọi là tiểu đường không phụ thuộc insulin và tên gọi chính thức hiện nay là typ II.

- Nghiên cứu giải phẫu bệnh lý vi thể, cho thấy: chỉ 25% đảo tuỵ thể hiện giảm tiết, 25% không giảm tiết, còn lại 50% có tăng tiết. Ngoài tổn thương ở đảo tuỵ, đa số bệnh nhân ít hay nhiều có ưu năng các tuyến đối lập insulin: có thể do phản ứng, có thể là nguyên nhân gây bệnh. Từ đó, phát hiện nhóm bệnh tiểu đường do các tuyến ngoài tụy.

- *Triệu chứng* không rầm rộ và điển hình như mô tả ở y văn cổ điển.

Có vai trò của di truyền, nhưng vai trò ngoại cảnh rất quan trọng. Tác động vào ngoại cảnh có thể làm bệnh xuất hiện muộn (chế độ ăn, tập, giảm béo), thậm chí khi đã phát bệnh có thể làm bệnh thuyên giảm.

Chẩn đoán: không (cần) đo insulin trong máu (bình thường, hoặc chỉ hơi thấp, có khi còn thấy cao), mà chủ yếu dựa vào lâm sàng, đồng thời đo glucose -huyết khi đói, khả năng dung nạp glucose.

http://tieulun.hopto.org

c) Các thể tiểu đường khác

Ngoài typ I và II nói trên, gần đây còn có những thể đặc biệt, tuy hiếm.

- Do tổn thương gen chi phối tế bào beta: Khởi phát sớm (trẻ), gọi là MODY (maturity onset diabetes of young), chia ra MODY-1, -2, 3 và -4, tuỳ theo tổn thương ở nhiễm sắc thể 20, hay 7, 12 hay DNA ty lạp thể. Tế bào beta kém hoặc mất khả năng sản xuất insulin, nhưng không phải do cơ chế miễn dịch.

Biểu hiện lâm sàng và điều trị giống như typ I.

- Do đột biến gen gây tổn thương thụ thể. Tuy phản ứng sản xuất nhiều insulin.
- Do bệnh tuỵ ngoại tiết lan sang nội tiết: sau viêm tuỵ cấp, chấn thương vùng tuỵ, sỏi tuỵ có một số trường hợp phát sinh tiểu đường.
- Bệnh cường năng của các tuyến nội tiết đối lập insulin.
- Do thuốc, hoá chất gây tổn thương đảo tuỵ (glucôcrticoid, acid nicotinic, pentamidin
- Nhiễm khuẩn: quai bị, adenovirus, coxsakie B, cytomegalovirus
- Tiểu đường khi có thai: thể bệnh phát hiện khi có thai

Tóm tắt một số đặc điểm của hai thể tiểu đường chủ yếu

Đặc điểm	Typ I	Typ II
Tuổi	Trẻ: thanh thiếu niên	Trung niên và già
Cơ chế	Do miễn dịch (tự miễn)	Do kháng insulin
Thể trạng	Gầy	Béo mập
Nội tiết	Giảm hay không có insulin	Bình thường hay tăng; tiến tới giảm. Tế bào mỡ và cơ vân kém nhạy với insulin
Di truyền	- Gen lặn, liên kết HLA - Tạo thuận của virus	- Gen trội, không liên kết HLA - Liên quan cơ địa béo mập và rối loạn mỡ -huyết - Tạo thuận: sống tĩnh tại và ăn nhiều đường
Lâm sàng	Xuất hiện sớm, cấp. Các triệu chứng cổ điển.	Khởi phát không ồn ào; tiệm tiến.
Hậu quả, biến chứng	Nhiễm acid, suy mòn, bội nhiễm	Hậu quả hay gặp: xơ vữa, đục thuỷ tinh thể
Điều trị	Nguồn insulin ngoại sinh, đủ liều và kéo dài suốt đời.	Chế độ ăn và tập; thuốc sulphamid chống tiểu đường; insulin hỗ trợ

2.2.3. Bệnh sinh

a) Bệnh sinh typ I:

Nếu không được điều trị bằng insulin đủ liều lượng, diễn biến của bệnh thường nhanh với nhiều biến chứng nặng.

Cơ chế khởi đầu là glucose không được hỗ trợ bởi insulin để qua được màng tế bào vào bên trong. Cũng do thiếu insulin, gan tăng cường thoái hóa glycogen và mô mỡ tăng huy động, giảm tổng hợp lipid dẫn đến hai hậu quả trực tiếp:

(1) Nồng độ glucose tăng trong máu, làm tăng áp lực thẩm thấu (khát) và gây quá ngưỡng thận (đa niệu thẩm thấu). Lượng glucose mất theo nước tiểu rất lớn là cơ chế quan trọng, kết hợp với sự huy động mỡ làm bệnh nhân gầy đi.

http://tieulun.hopto.org

(2) Tế bào thiếu năng lượng, sự khuếch tán thụ động vào tế bào nhờ nồng độ cao glucose trong máu vẫn tỏ ra không đủ, do vậy gây cảm giác đói thường xuyên (ăn nhiều).

- Lipid bị huy động là tăng lipid máu (các glycerid và acid béo) và tăng ra nhập gan. Gan tăng cường tạo các mẩu acetyl CoA, từ đó tạo thể cetonic đưa ra máu nhưng các tế bào không tiếp nhận được vì thiếu glucose để chuyển hoá chúng thành năng lượng. Sự ứ đọng trong máu của thể cetonic làm chúng xuất hiện trong nước tiểu, đồng thời là cơ chế chủ yếu gây toan máu. Sự ứ đọng trong gan các mẩu acetyl CoA làm gan tăng cường tổng hợp cholesterol. Đó là yếu tố nguy cơ rất lớn gây xơ vữa mạch ở người tiểu đường. ở typ I tổn thương các mạch nhỏ trong toàn thân là chủ yếu (ví dụ ở võng mạc gây giảm thị lực).

- Các rối loạn khác : Thiếu insulin, protein kém tổng hợp mà tăng thoái hoá (cân bằng nitơ âm tính, người bệnh mau gầy và suy kiệt) đồng thời con đường pentose cũng ngừng trệ (do thiếu nguyên liệu ban đầu : G6P) khiến sự tổng hợp lipid chậm lại hoặc ngừng góp phần làm gầy người bệnh.

- Biến chứng và hậu quả :

+ Nhiễm khuẩn : Đường máu cao và suy giảm đề kháng là điều kiện thuận lợi cho các vi sinh vật phát triển: liên cầu, tụ cầu, trực khuẩn lao ... bệnh nhân tiểu đường thường bị mụn nhọt, loét hoại tử, lao phổi...

+ Nhiễm toan, nhiễm độc : Nhiễm acid chuyển hoá, nhiễm độc, giảm kali máu, mất nước.

+ Xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu, có thể dẫn đến hoại tử ở chân, thiếu máu cơ tim, xơ thận, chảy máu đáy mắt ...

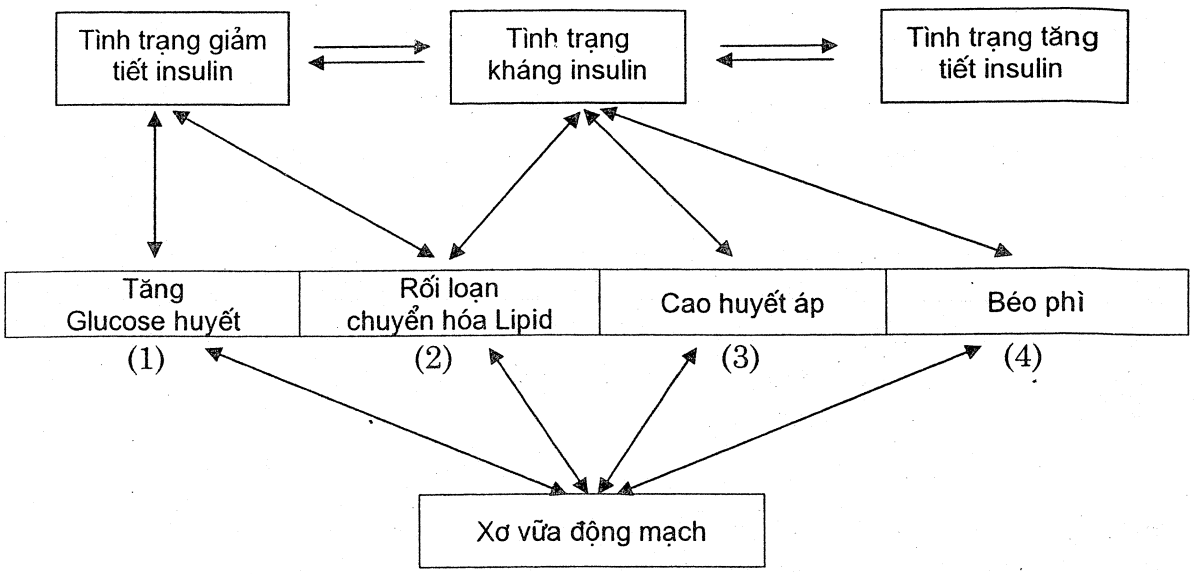
+ Cuối cùng dẫn đến suy kiệt toàn thân, nhiễm acid, bệnh nhân có thể bị hôn mê và tử vong.

b) Bệnh sinh typ II:

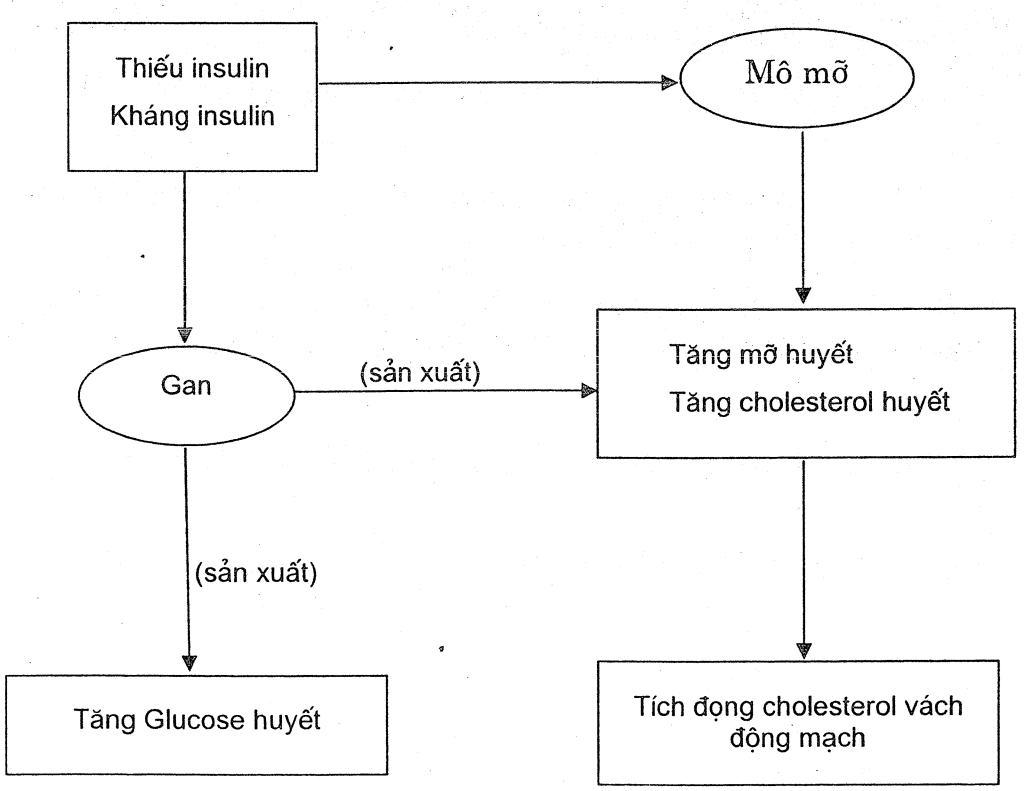
Về cơ bản, giống như typ I, nhưng nhẹ hơn và diễn biến chậm hơn.

Hay gặp hậu quả xơ vữa các mạch lớn trước tuổi, đưa đến các biến chứng nặng về tim và não (đột quỵ) trước khi các biến chứng trực tiếp của tiểu đường (rối loạn chuyển hoá, nhiễm acid, nhiễm khuẩn, lao...) làm chết bệnh nhân.

http://tieulun.hopto.org



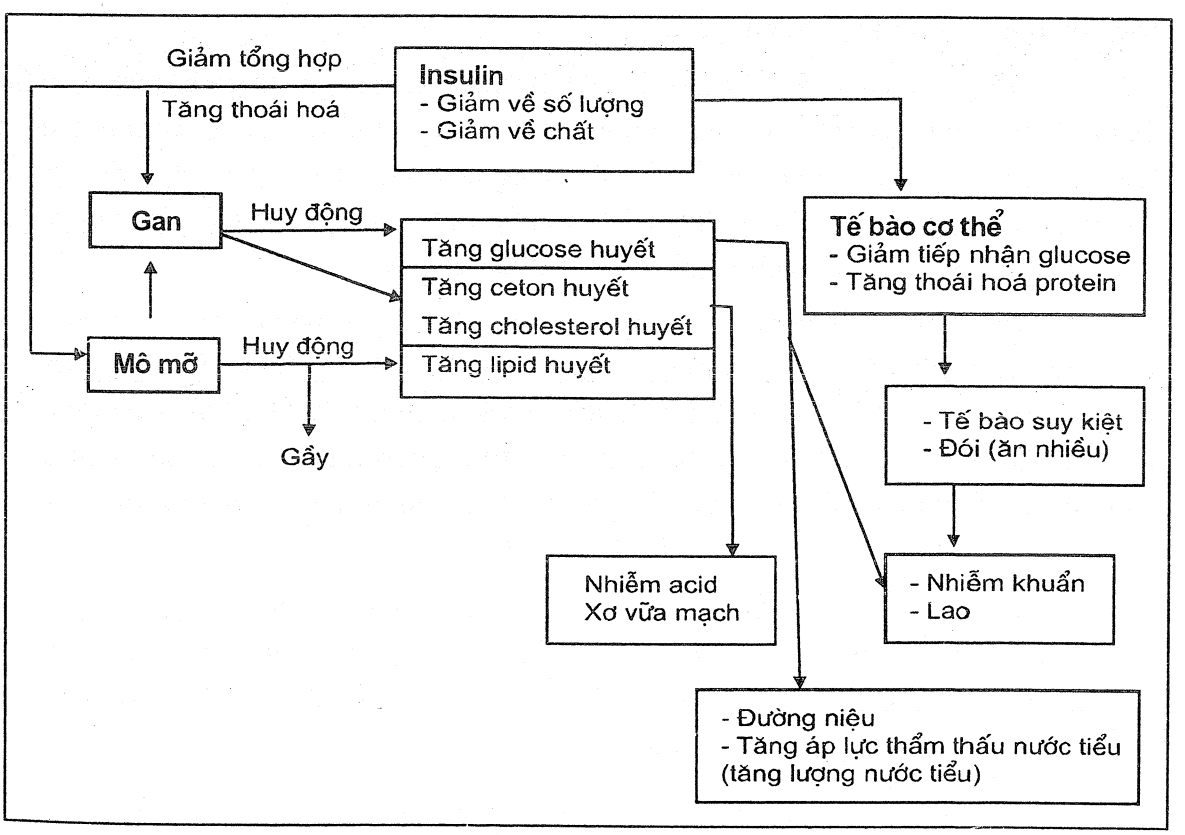
Cơ chế bệnh sinh của các biến chứng chủ yếu của bệnh tiểu đường. Các khâu giao thoa nhau rất nhiều. Biến chứng (2) được minh họa chi tiết hơn ở hình dưới đây:



http://tieulun.hopto.org

Tóm tắt rối loạn chuyển hoá trong bệnh tiểu đường

Khâu sản xuất hormon (ở tụy)		Khâu vận chuyển hormon (ở máu)		Khâu tác dụng của hormon (ở tế bào đích)	
Phân biệt 2 typ		*Phân biệt 2 typ*		*Phân biệt 2 typ*	
Typ I	*Typ II*	*Typ I*	*Typ II*	*Typ I*	*Typ II*
- Giảm hoặc không sản xuất insulin - Có kháng thể chống lại	- Insulin giảm tác dụng - Tế bào cơ thể kém nhạy cảm với insulin - Có tăng tiết tương đối (thứ phát) glucagon	- Kháng thể chống thụ thể	- Xuất hiện chất kháng insulin - Tiết nguyên phát hormon đối lập insulin - Tăng acid béo tự do (hậu quả : ức chế sử dụng glucose trong tế bào)	- Tăng số lượng thụ thể (tỷ lệ nghịch với nồng độ insulin máu) - Giảm vận chuyển glucose vào nội bào	- Giảm số lượng thụ thể - Nội bào giảm nhạy cảm (hoặc tăng đề kháng) với insulin - Tăng sản xuất glucose ở gan và giảm tiêu thụ glucose ở cơ, mô mỡ và các tế bào



Cơ chế bệnh sinh của tiểu đường

http://tieulun.hopto.org

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PROTID

- *Mục tiêu*

1. Trình bày các biểu hiện của rối loạn protid huyết tương

2. Trình bày cơ chế và hậu quả của rối loạn protid huyết tương.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. VAI TRÒ CỦA PROTID TRONG CƠ THỂ

Protid là chất tạo hình không thể thay thế của cơ thể. Quá trình sống là sự thoái hoá và tân tạo thường xuyên của protid. Ở người, protid chiếm từ 15 đến 20% trọng lượng khô cơ thể, có mặt trong mọi thành phần của tất cả các tế bào, các mô, các cơ quan, các dịch của cơ thể. Do vậy, protid có vai trò hết sức quan trọng trong các hoạt động sinh lý cũng như trong các quá trình bệnh lý. Tổng số các gen khác nhau của cơ thể người khoảng 30 ngàn, suy ra số protein khác nhau của cơ thể cũng xấp xỉ như vậy. Có thể nói mỗi protein trong cơ thể thực hiện một chức năng nhất định : cấu trúc, điều hoà, xúc tác, vận chuyển...

- *Chức năng cấu trúc*: Protid là chất tạo nên nhân, nguyên sinh chất và màng của tế bào, xây dựng các mô, các cơ quan, giúp cho cơ thể vận động và chống đỡ cơ học. Co cơ được thực hiện bởi sự chuyển động của hai sợi protid: actin và myosin. Da, cơ, xương, gân, dây chằng được cấu tạo bởi nhiều loại protid sợi, như : collagen, elastin, keratin giúp cơ thể chống đỡ các tác nhân cơ học.

- *Chức năng điều hoà, cân bằng nội môi*: tất cả các phản ứng hoá học, cũng như các quá trình sinh học: đông máu, chảy máu, hoạt động của hệ thống bổ thể, hệ thống kinin ... xảy ra trong cơ thể đều được hoạt hoá và điều hoà bởi các protid đặc biệt gọi là *enzym*. Các hormon tham gia vào tính phản ứng của cơ thể, điều chỉnh chức năng của nhiều cơ quan cũng là protid. Protid tham gia kiểm soát thông tin di truyền, giúp cho các tế bào trưởng thành và biệt hoá.

- *Chức năng vận chuyển các chất*: Hemoglobin vận chuyển O_2, CO_2; lipoprotein vận chuyển lipid; albumin vận chuyển bilirubin, acid béo; transferin vận chuyển Fe; seruloplasmin vận chuyển Cu... Rhodopsin là một protid có trong tế bào gậy của võng mạc, giúp tiếp nhận ánh sáng.

- *Chức năng bảo vệ*: kháng thể cũng là protein chống các kháng nguyên (gây bệnh).

- Protid cũng có vai trò là nguồn năng lượng cho cơ thể khi không đủ lipid và glucid.

http://tieulun.hopto.org

1.2. NHU CẦU : (xem bài Đói).

1.3. TIÊU HOÁ, HẤP THU

Mỗi loài đều có những protid đặc trưng riêng của mình. Vì vậy, các protid động vật và thực vật trong khẩu phần ăn khi đến ống tiêu hoá đều bị các enzym tiêu protid của tụy, ruột phân huỷ thành các đơn vị cuối cùng là những acid amin và hấp thu. Các acid amin mới hấp thu đều qua gan. Với hệ thống enzym khử amin, khử carboxyl, transaminase phong phú tại gan, hỗn hợp acid amin hấp thu được điều chỉnh (hủy bớt số thừa, tổng hợp số thiếu) để có tỷ lệ phù hợp theo nhu cầu của cơ thể và cung cấp cho các tế bào sử dụng.

Niêm mạc ống tiêu hoá, thường chỉ hấp thu acid amin, song trong một số trường hợp, một số dipeptid, thậm chí polypeptid, cũng lọt qua được và có thể trở thành kháng nguyên gây nên dị ứng với protid lạ qua đường tiêu hoá.

1.4. TỔNG HỢP, GIÁNG HOÁ PROTID

1.4.1. Tổng hợp

Công trình nghiên cứu về vai trò của acid nucleic (ADN, ARN) trong sinh tổng hợp protid của Watson và Crick ; khái niệm về đơn vị operon của Jacob và Monod trong điều hoà tổng hợp protid đã làm sáng tỏ hai đặc trưng cơ bản của mỗi protid:

- *Đặc trưng về cấu trúc:* mỗi protid của cơ thể có một số lượng và trình tự các acid amin nhất định trong phân tử polypeptid do gen cấu trúc đảm nhiệm. Nếu có sai sót ở một điểm (hoặc một đoạn nào đó) trong gen cấu trúc thì lập tức thứ tự các acid amin trong phân tử polypeptid sẽ bị sai lạc, thậm chí đảo lộn. Phân tử polypeptid mới này có thể mất chức năng cũ, hoặc có thêm chức năng mới (hầu hết có hại; đôi khi có lợi) cho cơ thể. Đây là cách chọn lọc để tiến hoá của sinh giới nhưng cũng gây ra nhiều vấn đề cho y học.

- *Đặc trưng về số lượng:* mỗi một loại protid của cơ thể đều có một số lượng nhất định, do gen điều hoà quy định. Nếu chức năng này có sai sót sẽ dẫn đến việc tổng hợp quá thừa hoặc quá thiếu một protid nào đó.

- *Nguồn acid amin để tổng hợp protid:*

+ Acid amin của thức ăn (cần đảm bảo 1/10 nhu cầu).

+ Acid amin tái sử dụng của quá trình giáng hoá (9/10 nhu cầu).

+ Một số acid amin do cơ thể tự tổng hợp bằng phản ứng chuyển amin. Đây là những acid amin thuộc nhóm "không thiết yếu".

1.4.2. Giáng hoá

Bằng kỹ thuật đánh dấu phóng xạ, người ta xác định được khoảng 50% protid của cơ thể được đổi mới trong vòng 80 ngày. Tuy nhiên, với từng protein cụ thể thì thời gian bán hủy rất khác nhau. Protid của gan và máu thì chỉ khoảng 10 ngày đã có 50% được đổi mới. Mỗi protid đều có tuổi thọ riêng: thời gian bán thoái hoá của albumin: khoảng 20 ngày, globulin: khoảng10 ngày ...

http://tieulun.hopto.org

Các acid amin của quá trình giáng hoá protid:

- 90% được tái sử dụng để tổng hợp protid của cơ thể.

- 10% còn lại được oxy hoá cho năng lượng, hoặc tham gia tổng hợp lipid, glucid. Khẩu phần phải bù đắp được số hao hụt này.

Quá trình giáng hoá protid, giáng hoá acid amin của cơ thể thường qua nhiều khâu trung gian phức tạp:

- Các enzym của các mô như catepsin, protease phân hủy các protid của các tế bào bị thoái hoá hoặc già cỗi, cung cấp các acid amin để cơ thể tái sử dụng.

- Phản ứng *chuyển amin* (do enzym transaminase), giúp cơ thể tự tổng hợp hoặc phục hồi một số acid amin.

- Phản ứng *khử amin* (do desaminase) làm mất hẳn nhóm amin (tạo NH_3 và urê): acid amin bị giáng hoá tiếp và mất hẳn.

- Phản ứng khử carboxyl (do decarboxylase) làm mất nhóm carboxyl (tạo CO_2), còn lại là một số amin có hoạt tính như: histamin, serotonin, tryptamin...

2. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PROTID

Các sản phẩm chuyển hoá của protid thường được đổ vào máu, cho nên protid huyết tương phản ánh khá trung thực protid của toàn cơ thể. Rối loạn chuyển hoá protid bao gồm rối loạn tổng hợp số lượng, rối loạn tỷ lệ các thành phần protid và rối loạn tổng hợp về chất.

2.1. RỐI LOẠN TỔNG HỢP VỀ LƯỢNG

- *Tăng tổng hợp chung*: khi quá trình đồng hoá acid amin mạnh hơn dị hoá, cân bằng nitơ dương tính, gặp trong:

+ Sinh lý: thời kỳ trưởng thành, tập luyện, thời kỳ bình phục bệnh.

+ Bệnh lý: cường tuyến yên.

- *Tăng tổng hợp bộ phận*: phì đại cơ quan, ung thư.

- *Giảm tổng hợp chung*: cân bằng nitơ âm tính, gặp trong: đói trường diễn, suy dinh dưỡng, lão hoá, sốt kéo dài, tiểu đường, u ...

- *Giảm tổng hợp bộ phận*: tắc mạch cơ quan, teo hoặc hoại tử cơ quan.

Rối loạn tổng hợp và giáng hoá thường được phản ánh ở hàm lượng protid trong huyết tương.

2.2. RỐI LOẠN PROTID HUYẾT TƯƠNG

Protid trong huyết tương có hàm lượng 7,5 – 8 g/dl. Protid huyết tương có nguồn gốc chủ yếu từ gan, sau đó là hệ nội mạc võng mô ngoài gan và từ một số mô khác. Với kỹ thuật miễn dịch điện di, người ta tách được trên 30 thành phần protid khác nhau trong huyết tương.

http://tieulun.hopto.org

Rối loạn protid huyết tương thường gặp là thay đổi số lượng (chủ yếu là giảm) và thay đổi thành phần.

2.2.1. Vai trò của protid huyết tương

- Cung cấp acid amin cho cơ thể: protid huyết tương cũng bị giáng hoá trong ống tiêu hoá, các acid amin trở về máu để cơ thể tái sử dụng. Vì vậy, lượng protid huyết tương biểu thị cho lượng protid toàn cơ thể.

- Tạo áp lực keo, có tác dụng giữ nước, do đó tham gia vào chuyển hoá nước và điện giải.

- Tham gia vận chuyển các nội tiết tố, sản phẩm và nguyên liệu chuyển hoá, một số yếu tố vi lượng như Fe, Cu ...

- Bảo vệ cơ thể: chống nhiễm khuẩn, nhiễm độc.

- Huyết tương còn chứa một số protid có vai trò rất đặc biệt: đó là một số enzym tham gia chuyển hoá các chất, các yếu tố đông máu, bổ thể ...

2.2.2. Giảm lượng protid huyết tương

Giảm lượng protid huyết tương phản ánh tình trạng giảm protid chung của cơ thể, do đó được xã hội và ngành y tế rất quan tâm:

- Nguyên nhân:

+ *Cung cấp không đủ:* đói, đặc biệt là đói protein-calo. Theo thống kê của tổ chức lương thực thế giới, hiện nay có khoảng 20% dân số của các nước đang phát triển không có đủ lương thực, thực phẩm cho nhu cầu dinh dưỡng cơ bản hàng ngày, tỷ lệ trẻ em dưới 5 tuổi bị suy dinh dưỡng protein-năng lượng rất cao. Thập kỷ cuối của thế kỷ trước tỷ lệ suy dinh dưỡng ở trẻ nước ta tới 50%.

+ *Giảm tổng hợp chung:* xơ gan, suy gan: 95% albumin và 85% globulin của huyết tương là do gan tổng hợp.

+ *Giảm hấp thu:* bệnh lý đường tiêu hoá: viêm ruột mãn tính, xơ tụy làm giảm enzym tiêu protid, giảm khả năng hấp thu các acid amin.

+ *Tăng sử dụng:* gặp trong một số trường hợp: hàn gắn vết thương, ung thư, rối loạn chuyển hoá glucid (tiểu đường).

+ *Mất ra ngoài*: bỏng, hội chứng thận hư, các lỗ dò, ổ mủ...

- Biểu hiện và hậu quả:

Lâm sàng: sụt cân, cơ teo nhỏ giảm trương lực, thiếu máu, vết thương lâu lành, có thể bị phù. Trẻ em thì chậm lớn, chậm phát triển cả thể lực và trí tuệ.

Xét nghiệm: protid huyết tương giảm, trong đó tỷ lệ và số lượng albumin giảm phản ánh trung thành mức độ thiếu protein toàn thân.

Trong tất cả các trường hợp giảm protid huyết tương thì albumin thường giảm nhanh và nhiều hơn so với globulin. Do đó tỷ lệ A/G thường bị *đảo ngược* (từ >1, trở thành <1). Bình thường tỷ lệ A/G = 1,2 – 1,5. Tốc độ lắng của hồng cầu tăng.

http://tieulun.hopto.org

Giảm protid huyết tương kéo dài sẽ dẫn đến suy dinh dưỡng, còi xương (trẻ em), dễ bị nhiễm khuẩn, sức đề kháng giảm, năng suất lao động chân tay và trí óc đều giảm sút.

2.2.3. Tăng lượng protid huyết tương

Rất hiếm gặp. Hầu hết tăng nồng độ protid huyết tương đều là tăng biểu kiến (tăng giả) mà nguyên nhân là do máu cô đặc (mất nước). Trường hợp thật sự tăng protid huyết tương có thể gặp là bệnh u tủy. Đó là sự phát triển ác tính của tế bào lympho B làm lượng kháng thể (thường là 1 chuỗi nặng hay nhẹ) tăng rất cao trong máu, có thể ra cả nước tiểu.

2.2.4. Thay đổi thành phần protid huyết tương

a) Thành phần protid huyết tương

Bằng điện di thông thường trên gel (thạch, giấy thấm hoặc acetatcellulose), protid huyết tương được chia thành 5 thành phần chính, tùy theo tốc độ di chuyển của mỗi nhóm trong điện trường. Ở người Việt Nam bình thường, tuổi từ 18 đến 55 cho kết quả dưới đây:

Thành phần protid huyết tương	Tỷ lệ trung bình (%)
Albumin	56,6 ± 4,2
α_1-globulin	5,1 ± 0,9
α_2-globulin	7,6 ± 1,7
β-globulin	10,4 ± 1,3
γ-globulin	20,2 ± 3,3

Albumin: đảm bảo 80% áp lực keo của máu, giảm trong tất cả các trường hợp giảm protid huyết tương. Mức độ giảm albumin huyết thường được đánh giá là một trong các chỉ số phân loại suy dinh dưỡng.

α-*globulin*: tăng trong các trường hợp viêm cấp, viêm mạn, hoại tử tổ chức (nhồi máu), rối loạn chuyển hoá (hội chứng thận hư, thận nhiễm bột). α globulin tăng làm độ nhớt của máu tăng, tốc độ lắng máu tăng.

β-*globulin*: có vai trò quan trọng trong vận chuyển lipid. Do đó, các trường hợp tăng lipid máu như tiểu đường, tắc mật, hội chứng thận hư, xơ cứng mạch đều có tăng β globulin.

γ-*globulin*: là kháng thể, do vậy tăng trong máu khi nhiễm khuẩn, quá mẫn cảm, u tương bào... đều tăng γ globulin.

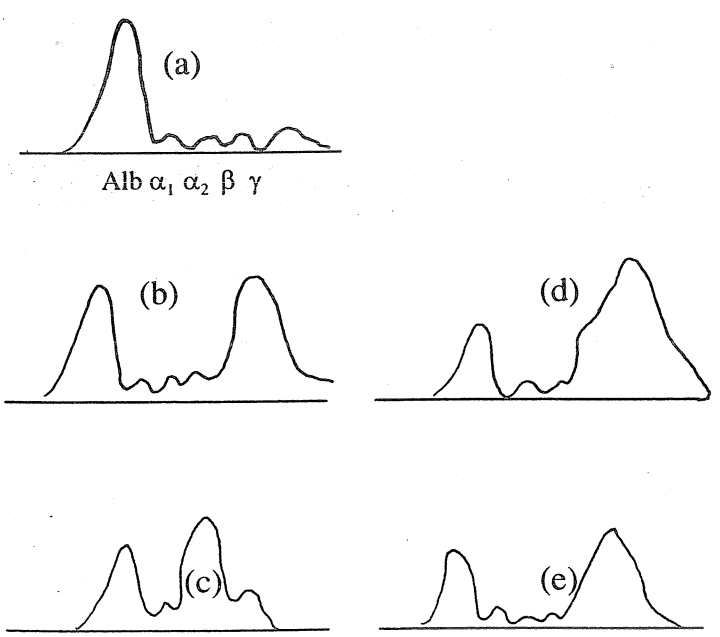
http://tieulun.hopto.org

b) Hậu quả của sự thay đổi thành phần protid huyết tương:

- Bình thường, các thành phần protid huyết tương có một tỷ lệ tương đối cân đối nhau, đặc biệt là tỷ lệ giữa albumin và globulin (A/G), trong đó albumin có tỷ lệ cao hơn. Nhờ vậy, protid huyết tương luôn ở trạng thái phân tán ổn định. Do trọng lượng phân tử thấp hơn nhiều (so với globulin) nên số phân tử albumin càng nhiều hơn gấp bội. Đó là những phân tử có độ hoà tan tốt nhờ các nhóm ưa nước rất phong phú trên bề mặt (một phân tử albumin chứa khoảng 1000 nhóm ưa nước), có vai trò quyết định tính phân tán và nhờ vậy protid huyết tương khó tự kết tủa. Trong các trường hợp albumin giảm (A/G < 1) thì protid huyết tương rất dễ bị kết tủa, nhất là khi gặp muối kim loại nặng (tác nhân chiếm nước). Đó là nguyên lý của một số phản ứng huyết thanh đã được sử dụng nhiều thập kỷ nay trong lâm sàng.

Tên phản ứng	Muối kim loại	Phản ứng (+)	Gặp khi
Takata – Ara	HgCl	tủa	Alb giảm, glob. tăng
Weltmann	$CaCl_2$	lên bông	α-, β-glob. tăng
Mac – Lagan	Thymol	đục	Lipopro. tăng, glob. tăng
Kunkel	$ZnSO_4$	tủa	γ-glob. tăng
Wunderley	$CdSO_4$	tủa	α- và γ-glob. tăng

Một số kết quả điện di đồ protid huyết tương



a. bình thường

b. u tương bào (tăng globulin)

c. hội chứng thận hư (tăng α2)

d. Xơ gan (tăng β và γ)

e. Viêm cấp (tăng α_2 và γ)

http://tieulun.hopto.org

- Tốc độ lắng của hồng cầu tăng: trong các trường hợp giảm protid huyết tương thì tỷ trọng huyết tương giảm (bình thường 1,024 – 1,028), trong khi đó tỷ trọng hồng cầu vẫn bình thường (1,097) làm hồng cầu dễ lắng xuống. Ngoài ra fibrinogen, α-globulin nếu tăng (viêm cấp) cũng làm hồng cầu lắng nhanh hơn vì chúng bị kết tụ lại.

2.3. RỐI LOẠN TỔNG HỢP PROTEIN VỀ CHẤT

ADN trong nhân tế bào đóng vai trò lưu trữ thông tin tổng hợp protid và di truyền cho các thế hệ sau. Gen cấu trúc trong ADN với trình tự nghiêm ngặt các bộ ba nucleotid quyết định thứ tự các acid amin trong chuỗi polypeptid của protid. Do vậy, mỗi protid có cấu trúc đặc thù và chức năng riêng. Cấu trúc (nhất là cấu trúc bậc 1) quyết định chức năng của protid. Tổng hợp một protid diễn ra bình thường khi các acid amin có đủ và cân đối, hệ thống thông tin, (ADN, ARN) được toàn vẹn, nơi sản xuất (các ribosom) hoạt động bình thường. Có nhiều gen, nhiều chất tham gia điều hoà, chi phối sinh tổng hợp protid, song gen cấu trúc và gen điều hoà là hai gen có tính quyết định nhất. Chính vì vậy, rối loạn hai gen này đã gây ra nhiều bệnh lý phức tạp.

2.3.1. Rối loạn gen cấu trúc

Gen cấu trúc mang thông tin quy định trình tự chặt chẽ các acid amin trong mạch polypeptid. Mỗi một acid amin ứng với một bộ ba nucleotid nhất định, ví dụ: bộ ba GAA mã hoá cho glutamin.

Chỉ cần thay một base nào đó của một bộ ba nucleotid trong gen cấu trúc thì lập tức có sai lạc một acid amin trong phân tử peptid. Khi base(G) bị thay bằng base(A) ở bộ ba trên thì acid amin sẽ là lysin:

Bộ ba AAA – Lysin.

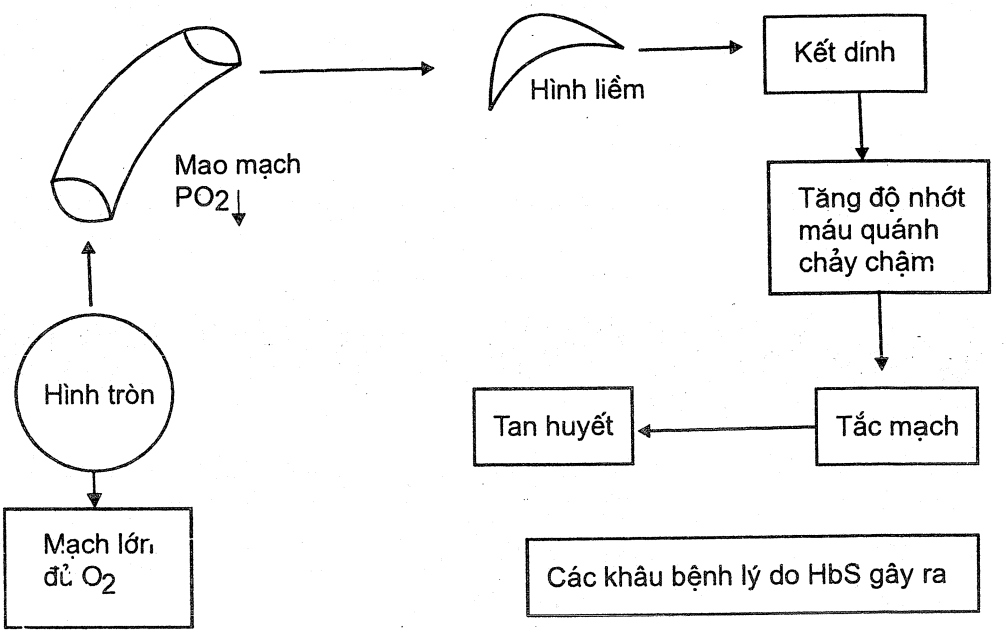
Những sai sót trong gen cấu trúc làm cho một acid amin trong polypeptid bị thay đổi, gọi là đột biến điểm. Trường hợp sai sót một đoạn trong gen cấu trúc (đột biến đoạn) thì có nhiều acid amin trong phân tử protid bị thay đổi. Những protid được tổng hợp ra do những sai sót trên của gen cấu trúc, có thể hoàn toàn không đảm nhiệm được chức năng của protid ban đầu (khi chưa bị đột biến).

Bệnh lý do rối loạn gen cấu trúc thường bẩm sinh. Bệnh sai sót cấu trúc protein được phát hiện đầu tiên là những bệnh của hemoglobin.

- Các bệnh rối loạn cấu trúc hemoglobin: người ta đã phát hiện được trên 40 bệnh hemoglobin do rối loạn gen cấu trúc, sai sót một acid amin nào đó trên chuỗi α hoặc β của phân tử hemoglobin.

http://tieulun.hopto.org

Hb bất thường	Vị trí acid amin	Acid amin gốc	Bị thay thế bằng
HbS	β.6	Glutamin	Valin
HbC	β.6	Glutamin	Lysin
HbE	β.26	Glutamin	Lysin
HbI	α.16	Lysin	Aspartyl
HbM Boston	α.58	Histidin	Tyrosin
HbG	α.30	Glutamin	Glutaminyl
.....	.....	.....	.....



Hồng cầu hình liềm chứa HbS (S: viết tắt của Sickle = cái liềm. Khí PO_2 giảm thấp ở mao mạch, hồng cầu từ hình thái tròn và dẹt chuyển thành hình liềm và liên kết lại gây tắc mạch và tan huyết

+ Bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm (sicklemia).

Acid amin thứ 6 trong chuỗi β của Hb người bình thường (HbA) là glutamin (glutamin do bộ ba nucleotid GAA). Nếu glutamin bị thay bằng valin (valin do bộ ba GUA) thì huyết sắc tố sẽ là HbS. Huyết sắc tố S dễ bị kết tinh khi thiếu oxy làm hồng cầu biến dạng (hình liềm), sức căng bề mặt giảm nên dễ vỡ gây thiếu máu do tan máu.

+ Bệnh thiếu máu hồng cầu hình bia.

Glutamin ở vị trí thứ 6 trong chuỗi β bị thay bằng lysin (lysin do bộ ba AAA) và huyết sắc tố sẽ là HbC, hồng cầu dễ vỡ khi thiếu oxy gây thiếu máu tan máu.

- Bệnh do thiếu enzym trong chuỗi chuyển hoá: Khi thiếu một enzym nào đó trong chuỗi chuyển hoá sẽ gây ứ đọng các sản phẩm ở phía trước, thiếu sản phẩm ở phía sau.

http://tieulun.hopto.org

+ *Bệnh bạch tạng*: Thiếu enzym tyrosinase nên không hình thành được sắc tố melanin.

+ *Bệnh ứ đọng glycogen ở gan (bệnh Von Gierke):* thiếu enzym G.6.phosphatase nên glycogen không thoái hoá được.

+ *Bệnh oxalat niệu :* Do thiếu glycintransaminase

+ *Bệnh alkapton niệu* : Do thiếu homogentisicase.

- Bệnh bẩm sinh thiếu γ globulin, thiếu các yếu tố đông máu...

2.3.2. Rối loạn gen điều hoà

Với việc tổng hợp một chất kìm hãm (suppressor), gen điều hoà ức chế (hay cho phép) gen cấu trúc tổng hợp một số lượng protid thích hợp, ở thời điểm thích hợp, phù hợp với nhu cầu của cơ thể. Nếu hoạt động của gen điều hoà bị rối loạn thì các protid được tổng hợp ra mất cân đối về tỷ lệ, có khi quá thừa, hoặc quá thiếu một protid nào đó, hoặc vẫn tổng hợp một protid mà cơ thể từ lâu đã không cần đến nữa.

- *Bệnh huyết sắc tố F* (thalassemia).

Ở bào thai, có hai gen cấu trúc tổng hợp hai chuỗi peptid α và γ tạo nên huyết sắc tố bào thai (HbF : $\alpha_2\gamma_2$, từ chữ Fetus = thai). HbF tuy rất nhậy cảm với bắt giữ oxy, có thể lấy oxy của máu mẹ, nhưng hồng cầu dễ vỡ.

Khi ra đời, gen điều hoà kìm hãm vĩnh viễn gen cấu trúc của chuỗi peptid γ, giải phóng gen tổng hợp chuỗi peptid β. Do vậy, huyết sắc tố của người lớn bình thường sẽ là $\alpha_2\beta_2$ (HbA : Adult).

Nếu HbF vẫn tồn tại với lượng lớn ở người trưởng thành là bệnh lý (bệnh Cooley): gen điều hoà không kìm hãm nổi gen cấu trúc của chuỗi γ.

- *Bệnh huyết sắc tố Bart*: bốn chuỗi peptid của huyết sắc tố đều là γ (γ_4); nghĩa là gen điều hoà không giải phóng được gen α và β.

- *Bệnh huyết sắc tố H:* bốn chuỗi đều là β (β_4).

- *Bệnh có nhiều porphyrin trong phân và nước tiểu*. Khi ra đời và trưởng thành, gen điều hoà không kìm hãm được gen cấu trúc tổng hợp aminolevulinic acid synthetase (một enzym tổng hợp acid aminolevulinic - tiền thân của porphyrin). Do vậy porphyrin được tạo ra nhiều và ứ lại.

2.4. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ ACID NUCLEIC

Điển hình là bệnh goute.

Bệnh goute: nồng độ acid uric tăng cao trong máu và nước tiểu, lắng đọng urat ở sụn, túi nhầy của khớp, thận, da, cơ ... , biểu hiện rất sớm ở khớp các ngón tay, ngón chân gây đau, biến dạng khớp.

Cơ chế gây bệnh: thiếu enzym hypoxanthin-guanin phosphoribosyl transferase nên hypoxanthin và guanin không tham gia tổng hợp nucleotid tương ứng mà bị thoái hoá thành acid uric với số lượng lớn mà thận đào thải không xuể.

http://tieulun.hopto.org

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIPID

Mục tiêu

1. *Trình bày rối loạn tích trữ lipid*
2. *Trình bày nguyên nhân tăng cholesterol máu và cơ chế bệnh sinh xơ vữa động mạch*

1. ĐẠI CƯƠNG

Lipid gồm nhiều loại khác nhau nhưng vẫn có một số tính chất chung. Về tính chất lý học, các lipid đều có tỷ trọng nhẹ hơn nước, không tan trong nước (có thể gây tắc mạch nếu không kết hợp với protein); khi gắn với protein trong huyết tương để thành lipo-protein, tùy tỷ lệ của protein tham gia phức hợp, tỷ trọng của lipo-protein có thể thay đổi (từ 0,9 đến trên 1,2). Về tính chất hoá học, các lipid đều có nhóm rượu (-OH) có thể thực hiện phản ứng ester-hoá với các *acid béo* : là những acid hữu cơ có nhóm -COOH gắn vào một chuỗi dài hydratcarbon với số nguyên tử carbon chẵn (vì acid béo được tổng hợp từ các mẩu 2 carbon; và khi thoái hoá chúng cũng cho lại các mẩu 2 carbon). v.v...

Lipid trong cơ thể người gồm 3 nhóm chính :

- *Triglycerid* (hay mỡ trung tính) : cấu trúc gồm một phân tử glycerol (rượu bậc 3) được ester-hoá với 3 acid béo.

- *Phospholipid* : trong cấu trúc có phospho, cũng kết hợp với acid béo bằng phản ứng ester-hoá.

- *Cholesterol* : như tên gọi, thoạt đầu nó được phát hiện trong dịch mật (*chol-*), có nhóm rượu (-OH = *-ol*), do vậy có thể tồn tại ở dạng *ester*-hoá. Nhân sterol của nó được cấu thành từ sản phẩm thoái hoá của acid béo (các mẩu 2 C).

1.1. TIÊU HOÁ, HẤP THU

Cơ thể người có thể tổng hợp các loại lipid, nhưng nguồn lipid từ thức ăn vẫn rất quan trọng vì cung cấp phần chủ yếu nhu cầu lipid hàng ngày (trung bình 50-60*g/ngày* đối với người trưởng thành), đồng thời là môi trường hoà tan nhiều loại vitamin để cơ thể có thể hấp thu được. Nhu cầu lipid phụ thuộc vào tuổi, tính chất lao động, khí hậu...

Lipid thức ăn được tiêu hoá ngay từ tá tràng: *lipase* của tụy và ruột làm đứt toàn bộ hay một phần số dây nối ester (tách acid béo thành dạng tự do) để hấp thu vào cơ thể theo tĩnh mạch cửa (qua gan). Tuy nhiên, phần quan trọng nhất lipid được hấp thu nhờ *muối mật* : có tác dụng biến lipid thành dạng nhũ tương, với đường kính hạt 0,4 *micron* (gọi là chylomicron) có thể hấp thu theo đường bạch mạch ruột vào tuần hoàn chung (không qua gan). Bữa ăn nhiều lipid có thể làm huyết tương trở thành đục vì lượng chylomicron rất cao.

http://tieulun.hopto.org

1.2. SỬ DỤNG, VẬN CHUYỂN TRONG MÁU

1.2.1. Sử dụng

Triglycerid được sử dụng trong cơ thể chủ yếu như một nguồn năng lượng, tương tự vai trò năng lượng của glucid, còn phospholipid, cholesterol (và một số ít triglycerid) chủ yếu được sử dụng để tạo ra các cấu trúc tế bào và thực hiện một số chức năng. Cụ thể, chúng tham gia cấu tạo màng tế bào và màng các bào quan ở bào tương, thực thi một số chức năng trong tế bào. Cholesterol còn là nguyên vật liệu ban đầu để tạo vitamin D, hormon sinh dục, thượng thận và muối mật...

1.2.2. Vận chuyển trong máu

- *Vận chuyển chylomicron.* Phần cơ bản lipid hấp thu ở ruột trong mỗi bữa ăn được vận chuyển trong hệ bạch mạch ruột dưới dạng *chylomicron* để sau đó qua ống ngực (ở ngã ba tĩnh mạch cảnh-dưới đòn) vào vòng tuần hoàn chung. Cơ thể loại trừ chylomicron khỏi máu sau khoảng 1 giờ bằng cách đưa qua vách mao mạch để vào gan và mô mỡ. Tế bào nội mạc mao mạch và màng tế bào mỡ rất giàu enzym tên gọi *lipo-protein-lipase* có khả năng thủy phân các triglycerid của chylomicron thành acid béo và glycerol. Acid béo vào tế bào mỡ, còn glycerol được sản xuất mới trong tế bào để tái tạo triglycerid ở mô mỡ.

- *Vận chuyển acid béo trong máu.* Để được sử dụng như nguồn năng lượng cho cơ thể, việc đầu tiên là triglycerid trong mô mỡ phải được thủy phân thành *acid béo tự do* (FFA=free fat acide), còn gọi là *acid béo không ester-hoá* (NEFA= non-esterified fat acid), đưa ra máu, gắn với albumin để tới nơi sử dụng (chủ yếu là tới gan).

Cơ chế đưa đến sự thủy phân nói trên gồm :

(1) Khi glucose tỏ ra không đủ để đảm bảo năng lượng cho sự hoạt động của cơ thể, mà biểu hiện là thiếu glyceraldehyd (một sản phẩm của sự thoái hoá glucose) thì đó là tín hiệu để hoạt hoá enzym lipase trong tế bào mỡ.

(2) Một loại lipase khác trong tế bào mỡ có tên *lipase nhạy cảm hormon* - được hoạt hoá do một số hormon – làm tăng mạnh mẽ tốc độ thủy phân triglycerid trong tế bào mỡ.

Nồng độ FFA (NEFA) trong huyết tương khi cơ thể nghỉ là 15 mg/100ml, tính ra chỉ khoảng 0,45 g trong toàn bộ máu tuần hoàn. Cơ thể oxy hoá toàn bộ số này chỉ trong vòng 2-3 phút để tạo năng lượng, nhưng tốc độ bổ sung FFA từ mô mỡ ra máu cũng nhanh như vậy. Do vậy, ở người bình thường FFA đảm bảo tới 50% năng lượng cho cơ thể mà nồng độ FFA trong máu vẫn không cần tăng lên. Trường hợp cơ thể tăng sử dụng năng lượng, nhất là khi đã cạn nguồn glucid dự trữ, thì nồng độ FFA mới tăng rõ rệt trong máu; ví dụ khi đói, trong bệnh tiểu đường... (có thể gấp 5 hay 8 lần bình thường).

- *Vận chuyển phospholipid và cholesterol : lipo-protein (LP)*

Chylomicron cũng được nhiều tác giả xếp vào lipo-protein (LP), vì cũng chứa khoảng 1% protein, cũng bị thủy phân ở mô mỡ nhờ enzym lipo-protein-lipase. Tuy

http://tieulun.hopto.org

nhiên, hiện nay người ta coi LP chính thức là dạng lipid kết hợp với một tỷ lệ cao protein, tạo thành loại phân tử rất lớn có chức năng vận chuyển phospho-lipid và cholesterol từ gan tới các mô và ngược lại. Tỷ lệ protein trong phân tử LP càng cao thì lipo-protein càng có tỷ trọng lớn. Đây là cơ sở để phân loại LP ở máu.

Không kể chylomicron (chỉ tồn tại ngắn hạn sau bữa ăn) và FFA (chỉ chiếm ~5% lipid-huyết), thì 95% lipid-máu có mặt và vận chuyển dưới dạng lipo-protein (LP), kích thước nhỏ hơn chylomicron rất nhiều (không làm đục huyết tương). Thành phần của LP gồm: protein, triglycerid, phospholipid, và cholesterol, với nồng độ chung là 700 mg/100 ml; trong đó cholesterol là 180, phospholipid là 160, triglycerid là 160 và protein là 200 mg/100 ml. Tuy nhiên, LP máu là một hỗn hợp gồm nhiều typ, mỗi typ có tỷ lệ khác nhau các cấu phần.

Protein chuyên chở lipid có tên là apo-protein, gồm 4 loại (A, B, C và E, chia thành nhiều loại nhỏ) đều do gan sản xuất.

1.3. CÁC TYP LIPO-PROTEIN (LP)

1.3.1. Sự tạo thành LP

Hầu hết được tạo thành ở gan, vì hầu như toàn bộ mỡ trong máu (cholesterol, phospholipid và triglycerid) do gan sản xuất - trừ triglycerid của chylomicron là do hấp thu từ ruột. Gan cũng chính là nơi sản xuất loại protein chuyên chở lipid, gọi là apo-protein.

Vì lipid gắn với protein để vận chuyển trong máu nên trước đây, người ta phân biệt các typ LP bằng điện di để tách ra được hai thành phần cơ bản của lipo-protein huyết tương: α-*lipo-protein*, *tiền* β- và β-*lipo-protein*, tùy theo lipid gắn vào α-globulin hay β-globulin. Tỷ lệ α/β-lipo-protein bình thường là =1,3-1,4.

Nay, người ta dùng ly tâm siêu tốc để phân biệt LP theo tỷ trọng mỗi thứ, ta có các typ sau :

- *Chylomicron* : tỷ trọng 0,93, không di chuyển khi điện di, tồn tại ngắn hạn.

- *LP tỷ trọng rất thấp* (VLDL : Very low density LP) : gồm 90% là lipid, 50% là triglycerid (nội sinh). Protein chỉ chiếm 10%.

- *LP tỷ trọng thấp* (LDL : Low density LP) : 75% lipid, chủ yếu cholesterol và phospholipid, rất ít triglycerid. Về điện di, đó là β-LP.

- *LP tỷ trọng trung gian* (IDL : Intermediate density LP) chứa chủ yếu triglycerid nội sinh và cholesterol.

- *LP tỷ trọng cao* (HDL : High density lipo-protein) : được chia thành HDL_2 và HDL_3 (do tỷ trọng) chứa 50% lipid, 50% protein..

Bảng 1 ở dưới tóm tắt thành phần của các LP theo tỷ trọng.

http://tieulun.hopto.org

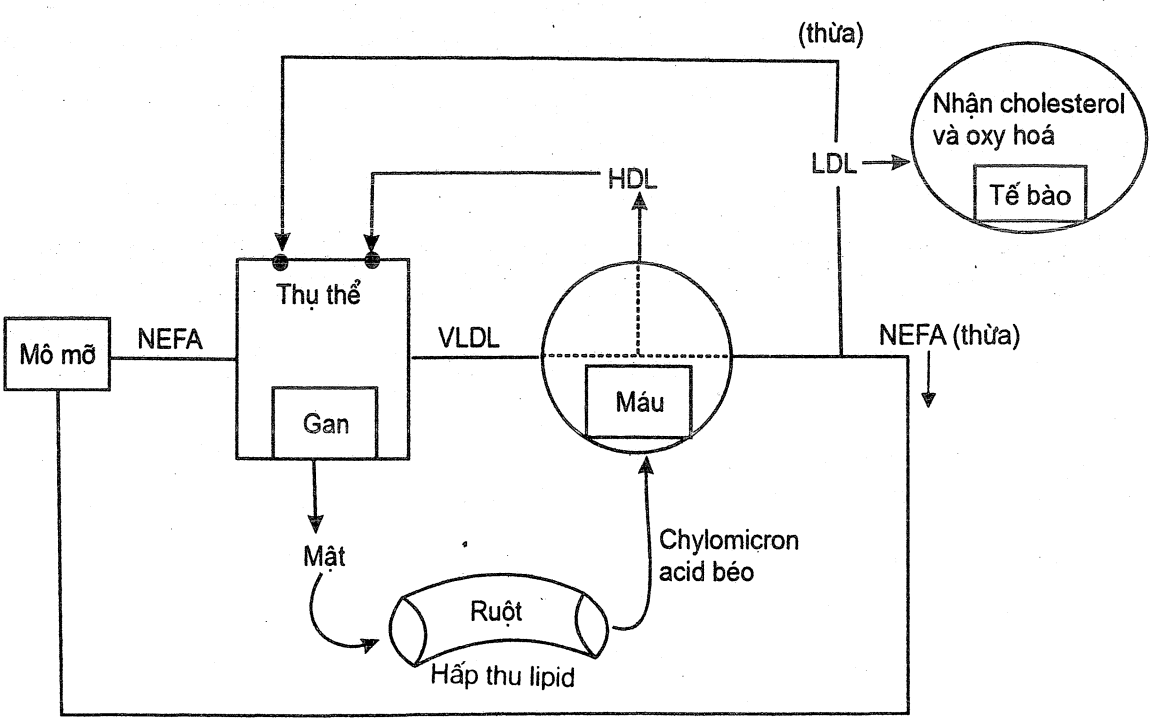
Bảng 1. Tóm tắt một số thành phần và tính chất của các LP

	VLDL	LDL	HDL
Tỷ trọng	0.95 – 1.006	1.006 – 1.063	1.063 – 1.21
Di chuyển điện di	Tiền-β lipo-protein	β-lipo-protein	α-lipo-protein
Tỷ lệ % protein	10	25	50
Tỷ lệ % lipid	90	75	50
Lipid chủ yếu	Triglycerid	Cholesterol	Phospholipid

1.3.2. Chức năng LP

Chủ yếu là vận chuyển các loại lipid đi khắp cơ thể. Tham gia LP, lipid không bị vón tụ lại (đe dọa tắc mạch). Sự quay vòng của triglycerid trong LP là vài gram trong một giờ, còn sự quay vòng của 2 loại lipid kia khoảng một nửa mức trên. Triglycerid được sản xuất ở gan, từ glucid, và ra khỏi gan dưới dạng VLDL để tới mô mỡ; và sau khi trao phần lớn triglycerid cho mô mỡ thì tỷ trọng tăng lên và biến thành IDL rồi LDL, gồm đa số là cholesterol, phospholipid. Sau khi trao cholesterol cho các tế bào (theo nhu cầu), LDL biến thành HDL là dạng vận chuyển cholesterol khỏi các mô ngoại vi để về lại gan (nếu mô thừa chất này); do vậy typ HDL đóng vai trò quan trọng trong giảm nguy cơ xơ vữa động mạch.

Sơ đồ đơn giản hoá sự vận chuyển các lypoprotein giữa gan, ruột, máu và mô mỡ



http://tieulun.hopto.org

1.4. DỰ TRỮ MỠ

Mô mỡ, gồm chủ yếu các tế bào mỡ là nơi dự trữ triglycerid của cơ thể.

- *Tế bào mỡ* : Tạo thành mô mỡ; do các tế bào sợi non biến thành và có khả năng lưu giữ lipid (chiếm 80-95% thể tích tế bào). Ngoài khả năng thu nhận lipid hấp thu ở ruột, nó cũng có khả năng sản xuất một lượng nhỏ acid béo và triglycerid từ glucid, bổ sung không đáng kể cho sự tổng hợp tương tự tại gan.

- *Mô mỡ*. Hầu hết lipid trong cơ thể chứa ở mô mỡ, gan, và một số nơi khác; trong đó mô mỡ được coi là "kho mỡ". Chức năng là cung cấp triglycerid cho cơ thể như một nguồn năng lượng; ngoài ra, kho mỡ dưới da còn có chức năng "áo giữ nhiệt" của cơ thể (chống lạnh).

- *Sự trao đổi với máu*. Nhờ một số enzym lipase, gọi là *lipase mô* (để phân biệt với lipase tuy, ruột, gan), mô mỡ nhận được triglycerid từ gan và từ chylomicron dưới dạng đã bị thủy phân. Mô mỡ còn một loại *lipase mô* khác, gọi là *lipase phụ thuộc hormon*, nhờ đó mô mỡ có thể đưa triglycerid vào máu sau khi đã thủy phân nó. Quá trình hai chiều này diễn ra thường xuyên với tốc độ cao làm cho mô mỡ trong cơ thể hoàn toàn đổi mới sau 2 hay 3 tuần.

- Lipid gan

Gan không phải kho lipid của cơ thể mà là nơi chủ yếu chuyển hoá chúng. Nhiệm vụ chính của gan trong chuyển hoá lipid gồm :

(1) Thoái biến FFA thành các mảnh nhỏ (2C) sau đó tạo thành thể cetonic – là dạng các tế bào ưa sử dụng (tạo năng lượng);

(2) Tổng hợp acid béo và triglycerid chủ yếu từ glucid và một phần nhỏ từ protid;

(3) Tổng hợp các lipid (chủ yếu cholesterol, phospholipid) từ mẩu 2C nguồn gốc từ triglycerid.

Tế bào gan, ngoài việc chuyển hoá triglycerid, còn chuyển hoá cholesterol, phospholipid, do chính nó liên tục tổng hợp ra. Hơn hẳn các tế bào mỡ, gan có khả năng khử bão hoà (desaturate) các acid béo - nhờ enzym deshydrogenase - do vậy triglycerid ở gan thường không bão hoà như ở mô mỡ và do vậy gan có chức năng cung cấp acid béo không bão hoà cho cả cơ thể.

1.5. SỰ ĐIỀU HOÀ CỦA NỘI TIẾT ĐỐI VỚI CHUYỂN HOÁ LIPID

1.5.1. Hormon làm tăng thoái hoá lipid

Tối thiểu có 7 hormon làm tăng sử dụng lipid trong cơ thể.

- Làm tăng sử dụng lipid mạnh mẽ nhất là adrenalin, rồi đến noradrenalin (khi hưng phấn giao cảm, vận cơ) vì tác dụng trực tiếp trên các "lipase phụ thuộc hormon" của mô mỡ tạo ra sự huy động rất nhanh và rất mạnh mẽ (FFA có thể tăng gấp 5-8 lần). Các stress cũng có tác dụng tương tự chính là thông qua hệ giao cảm như thế.

http://tieulun.hopto.org

- Ngoài ra, stress còn làm tăng tiết corticotropin (ACTH) và sau đó là glucocorticoid (chủ yếu cortisol) : cả hai đều hoạt hoá enzym "lipase phụ thuộc hormon" để giải phóng FFA khỏi mô mỡ.

- GH cũng gây huy động nhanh nhưng gián tiếp qua sự tăng chuyển hoá ở mọi tế bào cơ thể để huy động FFA ở mức trung bình.

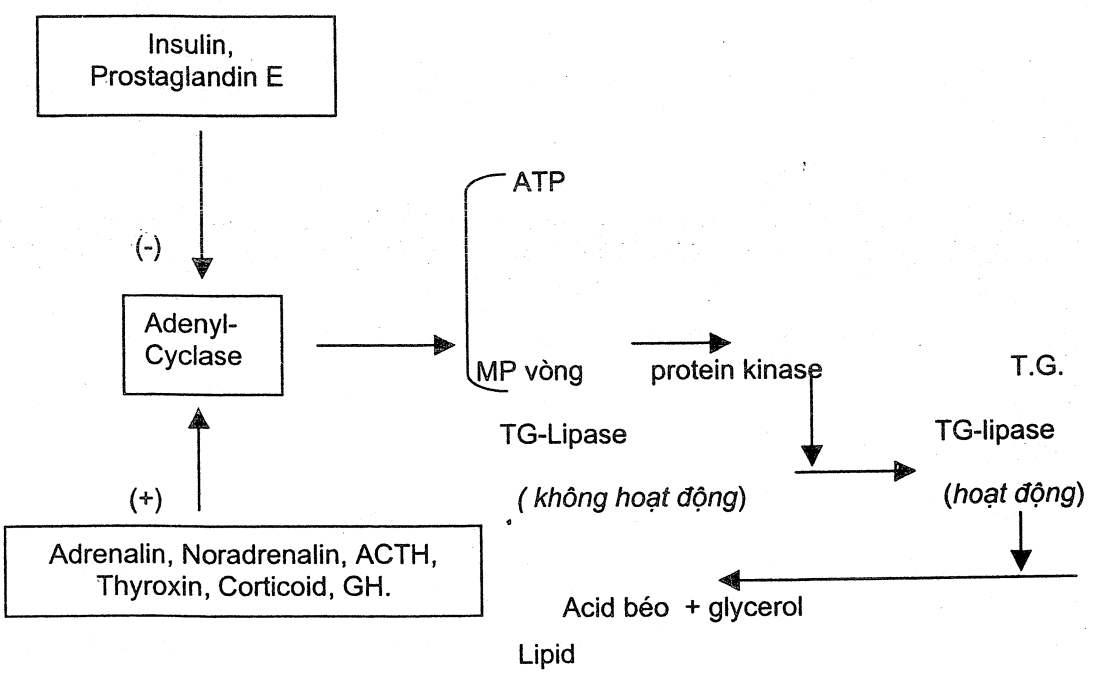
- Cuối cùng, hormon giáp trạng cũng tác dụng gián tiếp qua sự sản xuất nhiệt ở các tế bào cơ thể.

1.5.2. Hormon kích thích tổng hợp triglycerid

- Insulin: giúp glucid nhanh chóng vào tế bào và sử dụng, đẩy mạnh chu trình pentose cung cấp $NADPH_2$ làm tăng cao các mẩu acetyl-CoA và hydro, là những nguyên liệu chính tổng hợp acid béo. Insulin còn ức chế hoạt động adenyl-cyclase, ức chế tổng hợp AMP vòng làm giảm hoạt động triglycerid lipase, giảm thoái hoá lipid.

- Prostaglandin E: PGE_1 có tác dụng chống thoái hoá, tăng tổng hợp lipid, giống như insulin nhưng yếu hơn nhiều.

Sơ đồ dưới đây tóm tắt vai trò và cơ chế một số hormon ảnh hưởng tới giáng hoá và tổng hợp lipid ở tế bào mỡ.

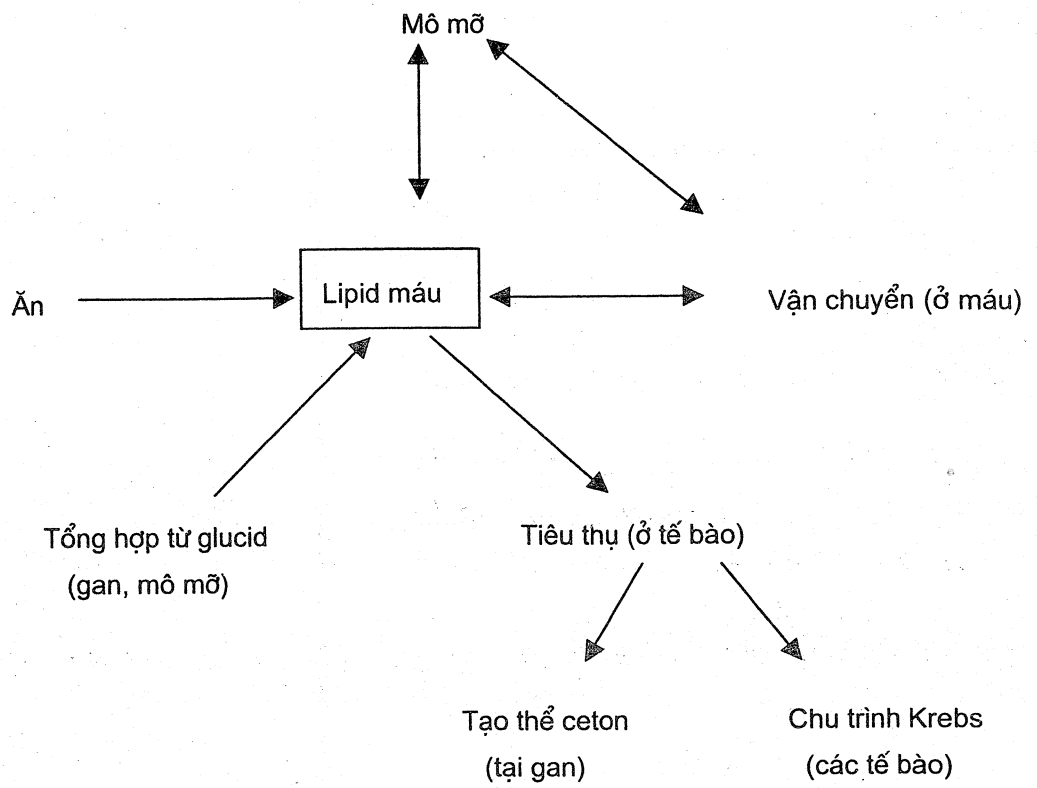


http://tieulun.hopto.org

2. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIPID

2.1. TĂNG LIPID MÁU

Bình thường, lipid toàn phần trong máu ổn định trong khoảng 600-800 mg/dl, là nhờ sự cân bằng giữa cung cấp (hấp thu, tổng hợp) và tiêu thụ.



Cân bằng lipid máu

- Tăng lipid máu sinh lý

Gặp sau bữa ăn. Triglycerid tăng sớm và cao nhất, sau đó là phospholipid, cuối cùng là cholesterol. Sau khi ăn 2 giờ thì lipid bắt đầu tăng, cao nhất sau 4-5 giờ, trở về bình thường sau 7-8 giờ. Dầu mỡ thực vật làm lipid máu tăng nhanh nhưng cũng giảm nhanh vì dễ hấp thu, dễ sử dụng. Ngược lại, mỡ động vật làm lipid máu tăng chậm nhưng kéo dài. Lipid máu tăng sau khi ăn thường ở dạng hạt nhỏ (chylomicron) làm huyết tương đục. Do đó, lấy máu xét nghiệm thường tiến hành buổi sáng (chưa ăn gì) để khỏi sai lạc kết quả.

- Tăng lipid do huy động: khi tốc độ huy động cao hơn bình thường, hầu hết trường hợp có vai trò của hormon.

http://tieulun.hopto.org

Trong trường hợp ưu năng một số tuyến (yên, giáp, thượng thận, hoặc khi tiêm adrenalin, corticoid...) đều có tăng lipid máu vì chúng hoạt hoá enzym lipase ở mô mỡ. Thành phần tăng chủ yếu là acid béo.

Tăng huy động còn gặp khi nguồn năng lượng từ glucose tỏ ra không đảm bảo nhu cầu : gặp khi đói, trong sốt, bệnh tiểu đường...

- *Do giảm sử dụng và chuyển hoá* : cũng làm tăng lipid-huyết. Gặp trong một số bệnh gan: viêm gan cấp, vàng da tắc mật, ngộ độc rượu, thuốc mê, nhiễm tetrachloride carbon... Lipid từ mô mỡ chỉ bị huy động ở mức bình thường, nhưng không được gan tiếp nhận; ngoài ra còn do gan giảm sản xuất chất vận chuyển (apoprotein). Cơ thể người già có thể tăng lipid-máu do hệ lipase mô bị suy giảm hoạt tính.

- ***Tăng lipid máu gia đình*** : do một gen trội.

Hậu quả:

Tăng lipid-máu nếu ngắn hạn không gây hậu quả gì nghiêm trọng nhưng nếu tăng kéo dài có thể gây một số hậu quả. Ví dụ chế độ ăn nhiều mỡ có thể gây béo phì, suy giảm chức năng gan; tăng do huy động có thể đưa đến giảm thể trọng; tăng cholesterol có thể gây xơ vữa động mạch... Trong một số trường hợp tăng lipid-máu là hậu quả của giảm chức năng gan.

Trước đây, do chưa đo được LP trong máu, người ta biện luận kết quả xét nghiệm qua lipid, do vậy ít thông tin, mặc dù đã định lượng riêng từng loại lipid : triglycerid, cholesterol (gồm loại tự do và loại ester-hoá), phospholipid. Nay, chủ yếu dựa vào đo LP để khảo sát tình trạng rối loạn chuyển hoá lipid.

2.2. RỐI LOẠN LIPO-PROTEIN

Rất hiếm tình trạng *giảm* nồng độ LP, thường là bẩm sinh, do một hay một số gen lặn chi phối. Rối loạn LP thường gặp là *tăng* và có thể gây nhiều hậu quả bệnh lý.

2.2.1. Tăng lipo-protein:

a) Mắc phải:

Tăng chung gặp trong suy giáp, thận hư nhiễm mỡ, suy thượng thận hoặc do chế độ ăn... trong đó có loại giữ vai trò chính.

Tăng từng loại :

- Tăng do thiếu enzym lipo-protein lipase; ví dụ, gặp ở cơ thể già, cơ địa xơ vữa, tiểu đường.

- Tăng riêng lẻ các thành phần lipo-protein:

http://tieulun.hopto.org

+ Tăng β-lipo-protein kèm theo tăng cholesterol làm lipid đọng trong các tổ chức: bệnh u vàng (xanthoma), bệnh vữa động mạch (atheroma). Về tỷ trọng, đó là tăng LDL.

+ Tăng β-lipo-protein và tiền β-lipo-protein kèm theo tăng glycerid và cholesterol: bệnh u vàng và trong xơ vữa động mạch. Về tỷ trọng, có tăng LDL

+ Tăng tiền-β-lipo-protein nhưng giảm α- và β-lipo-protein : bệnh tiểu đường, xơ vữa mạch và béo phì. Về tỷ trọng có tăng LDL và giảm HDL.

+ Tăng tiền β-lipo-protein, tăng dưỡng chấp, tăng glycerid và cholesterol: bệnh tiểu đường thể béo phì.

Di truyền:

Gồm 5 typ: bảng dưới

Pheno-typ	Tên chung	LP tăng	Lipid tăng	Rối loạn di truyền nguyên phát
I	Tăng LP ngoại sinh	ChyloM	Triglycerid	Giảm hoạt tính lipase; Thiếu Apo-protein
IIa	Tăng cholesterol	LDL	Cholest.	Tăng cholest gia đình; Tăng cholest đa gen
IIb	Tăng LP hỗn hợp	LDL và VLDL	Cholest. và triglycerid	Tăng LP hỗn hợp có tính chất gia đình
III	Tăng LP Remnant	β-VLDL	Triglycerid + cholest.	Rối loạn β-LP có tính gia đình
IV	Tăng LP nội sinh	VLDL	Triglycerid	- Tăng triglyc. gia đình - Tăng LP hỗn hợp gia đình - Tăng LP không thường xuyên - Bệnh Tangier
V	Tăng LP hỗn hợp	VLDL + chyloM.	Triglycerid và cholest.	- Tăng LP trầm trọng - Suy LP-lipase gia đình - Thiếu ApoP. CII gia đình

2.2.2. Giảm lipo-protein

- Không có β-lipo: ít gặp, là một bệnh di truyền; bệnh nhân tích glycerid trong mô ruột, gan nên lipid máu thấp.

- Giảm α-lipo (bệnh Tangier): cũng có tính chất gia đình, vừa giảm α-lipo-protein, vừa tăng VLDL và chylomicron, gây tích cholesterol trong các mô.

http://tieulun.hopto.org

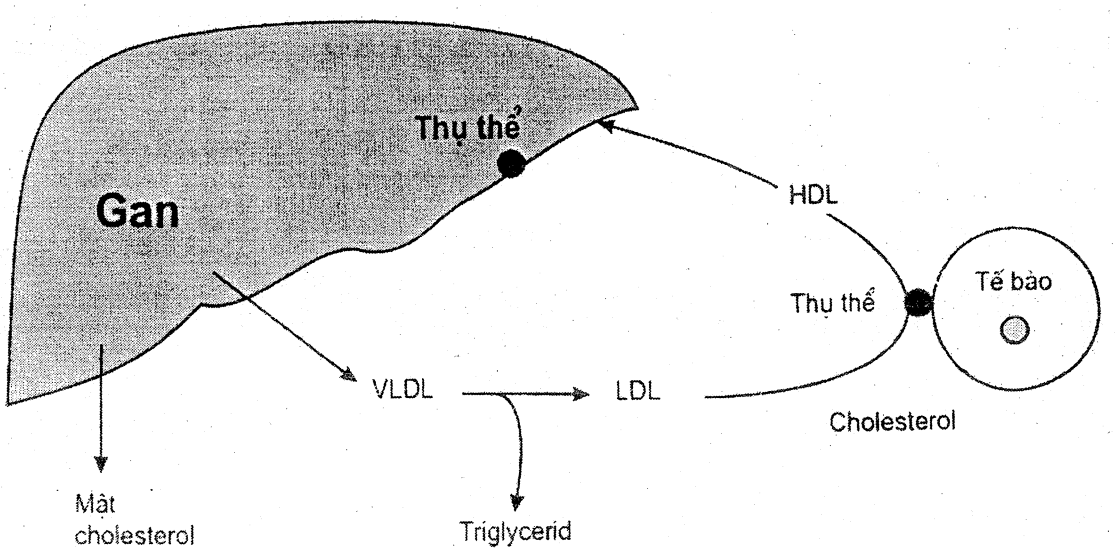
2.3. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ CHOLESTEROL

Ở động vật ăn cỏ, cholesterol do cơ thể tự tổng hợp (gan).

Ở động vật ăn thịt, cholesterol do hai nguồn: ăn và tự tổng hợp.

Cholesterol được hấp thụ ở ruột cùng với các lipid khác. Khoảng 80-90% cholesterol vào hệ bạch huyết rồi hệ tuần hoàn và được este hoá cùng với acid béo chuỗi dài. Cholesterol toàn phần trong máu khoảng 200 mg/dl, 2/3 ở dạng este hoá.

Cholesterol từ gan được đưa đến các tế bào dưới dạng lipo-protein, chủ yếu là: HDL-cholesterol và LDL-cholesterol. Vào tế bào, cholesterol nhanh chóng được tách ra khỏi lipo-protein và bị thoái hoá, hoặc tạo acid mật (khi vào tế bào gan), tạo các hormon steroid (nếu vào tuyến sinh dục hay thượng thận). Khoảng 50% cholesterol được đào thải theo đường mật xuống phân sau khi được chuyển thành acid mật, phần còn lại được đào thải dưới dạng sterol trung tính.



Vận chuyển cholesterol (các khâu chính)

Cholesterol được hấp thu từ ruột về gan hoặc do gan sản xuất sẽ tham gia thành phần VLDL để vào máu. ở đây VLDL bị enzym lấy bớt Triglycerid do vậy tăng tỷ trọng và trở thành LDL. LDL cung cấp cholesterol cho các tế bào (ví dụ: để tế bào tuyến nội tiết sản xuất steroid). Nếu tế bào không sử dụng hết cholesterol trở về gan trong thành phần HDL, ở gan nó lại tham gia VLDL và LDL, nếu vẫn thừa thì gan thải theo mật. Thiếu thụ thể ở tế bào là một nguyên nhân làm tăng LDL trong máu.

a) Tăng cholesterol máu

- Nguyên nhân

+ Do ăn nhiều các thức ăn giàu cholesterol: lòng đỏ trứng, mỡ động vật, gan, não.

+ Do kém đào thải, ứ lại trong cơ thể: vàng da tắc mật.

+ Tăng huy động: tăng cùng với lipid máu: tiểu đường tụy, hội chứng thận hư.

+ Do thoái hoá chậm: thiểu năng tuyến giáp, tích đọng glycogen trong tế bào gan.

http://tieulun.hopto.org

- *Hậu quả:*

Cholesterol máu tăng cao và kéo dài sẽ xâm nhập vào các tế bào làm rối loạn chức phận của các tế bào các cơ quan: bệnh u vàng, xơ gan, và nặng nhất là xơ vữa động mạch. Đo LDL và HDL có thể đánh giá và tiên lượng xơ vữa động mạch.

b) Giảm cholesterol-máu:

Do tăng đào thải ra ngoài hoặc giảm hấp thu: lỵ amip giai đoạn đầu, viêm ruột già, basedow. Có trường hợp giảm cholesterol bẩm sinh, do một gen lặn gây ra; hậu quả chỉ xảy ra (thiếu, để sản xuất một số hormon và muối mật) nếu khẩu phần ăn không đủ cholesterol.

2.4. BÉO PHÌ

Béo phì là sự tích lũy mỡ quá mức khiến trọng lượng thân thể nặng thêm 20% mức quy định. Với xứ nóng, trọng lượng thân thể được coi là bình thường, nếu nó bằng chiều cao (đo bằng *cm*) trừ đi 100 rồi nhân với 0,9 (*kg*). Có thể gặp béo phì trong một số trường hợp bệnh lý đưa đến ăn nhiều; hoặc khi cơ thể có xu hướng tăng tổng hợp lipid, hoặc giảm huy động chất này.

- *Ăn nhiều*: vùng dưới đồi có cặp *nhân bụng* bên chi phối cảm giác thèm ăn, còn cặp nhân *bụng giữa* chi phối cảm giác chán ăn. Thực nghiệm phá hai nhân bụng giữa của chuột thì chuột ăn rất nhiều, ăn không biết chán, béo rất nhanh, tốc độ tăng trọng nhanh gấp 5-10 lần chuột chứng.

Trong thực tế lâm sàng, có một số trường hợp sau viêm não, sau chấn thương vùng dưới đồi, bệnh nhân trở nên ăn rất nhiều, tăng cân nhanh, tích mỡ khắp nơi trong cơ thể.

Một số người có xu thế tăng tiết insulin, hoặc tăng hoạt tính insulin đưa đến ăn nhiều và tạo ưu thế chuyển thức ăn glucid (đường, bột) thành mỡ gây tích mỡ nhanh. Có thể gặp trường hợp tăng tiết insulin thứ phát do chủ động hay bị ép buộc ăn chế độ tăng glucid vượt nhu cầu về calo, sau đó đưa đến béo phì : hay gặp ở cơ thể trẻ.

Cơ thể già cũng có xu hướng tích mỡ, một phần do giảm vận động, phần khác do suy yếu các tuyến huy động mỡ.

- *Giảm huy động*: Thực nghiệm cắt thần kinh giao cảm bụng làm đọng mỡ quanh thận, cắt hạch giao cảm thắt lưng làm tăng khối lượng mô mỡ ở vùng khung chậu và bụng. Hệ giao cảm (catecholamin) có tác dụng huy động và kéo dài thời gian bán thoái hoá của mỡ. Trong một số trường hợp chấn thương cột sống ở người thường có ứ đọng mỡ ở các khu vực mà thần kinh giao cảm chi phối cho vùng đó bị tổn thương. Nói chung, những cơ thể có hệ phế vị ưu thế hơn hệ giao cảm thường dễ béo mập do kém huy động mỡ.

- *Do rối loạn nội tiết* : ưu năng thượng thận (hội chứng Cushing) gây tích mỡ ở cổ, gáy, mặt, thân và nói chung là phần trên cơ thể. Tổn thương vùng dưới đồi, suy giảm tuyến sinh dục (gồm thiến và một số trường hợp tuổi già) gây tích mỡ ở bụng, đùi, mông (phần dưới cơ thể)... Suy tuyến giáp trạng tích mỡ ở nhiều nơi (cân đối) kết hợp tích nước.

http://tieulun.hopto.org

Vai trò di truyền trong béo phì

Đã phát chứng minh có một (số) gen chi phối khả năng béo phì; khi gen hoạt động có thể thông qua nội tiết (tăng hoạt tính insulin, giảm hoạt tính thyroxin, adrenalin...) và thần kinh (trung tâm ăn uống ở vùng dưới đồi. Tuy nhiên, béo chỉ thật sự xuất hiện, hoặc xuất hiện với tốc độ nhanh, khi có sự thuận lợi của ngoại cảnh (môi trường và thói quen). Ở những người này, thức ăn vào cơ thể chậm được oxy-hoá để tạo năng lượng mà tỷ lệ lớn biến thành triglycerid. Sự đòi hỏi năng lượng làm bệnh nhân phải ăn nhiều.

- Hậu quả của béo: hoạt động nặng nề, chậm chạp, giảm khả năng lao động. Mỡ bọc quanh tim tạo thêm gánh nặng cho tim khi co bóp. Người béo bệnh dễ bị tiểu đường, xơ vữa động mạch và nhiều bệnh khác. Thống kê cho thấy tuổi thọ giảm so với nhóm không béo phì

2.5. GẦY

Đối lập với béo, gầy là tình trạng trọng lượng thân thể thấp hơn 20% so với mức quy định. Gầy có thể do kém hấp thu : gặp trong bệnh lý đường tiêu hoá, các bệnh gây chán ăn (ung thư, thần kinh, lo âu). Còn có thể do tăng sử dụng: sốt, nhiễm khuẩn kéo dài, khối u, cường năng tuyến giáp. Trường hợp mất vật chất mang năng lượng (lãng phí): lỗ dò lớn, tiểu đường, thận hư nhiễm mỡ... cũng dễ đưa đến suy mòn và giảm thể trọng.

Gầy làm giảm năng lượng dự trữ, giảm sức chịu đựng và đề kháng, giảm năng suất lao động, dễ bị nhiễm bệnh.

2.6. MỠ HOÁ GAN (XEM THÊM BÀI SLB CHỨC NĂNG GAN)

Đó là tình trạng tế bào gan bị tích đọng một lượng lipid lớn và kéo dài, ảnh hưởng xấu tới chức năng chung của gan.

Gan là cơ quan đứng hàng đầu cơ thể trong việc tổng hợp và oxy hoá lipid (gồm các acid béo, glycerid, phospholipid, cholesterol, các lipo-protein, thể ceton...). Lipid ăn vào hoặc điều động từ mô mỡ, hoặc tân tạo từ glucid... đều có mặt ở tế bào gan và được đưa ra ngoài (đến nơi sử dụng) dưới dạng lipo-protein hoặc thể cetonic. Mất cân bằng giữa lượng lipid vào tế bào gan và lượng lipid điều đi khỏi gan thì mỡ sẽ tích lại trong tế bào gan. Tùy mức độ, người ta chia ra : *thâm nhiễm mỡ* (infiltration) : tạm thời, có thể phục hồi hoàn toàn; và *thoái hoá mỡ* (degeneration): khi cấu trúc và chức năng tế bào gan đã thay đổi, xu hướng tiến tới xơ gan.

Mất cân bằng điều hoà lượng mỡ đến và đi ở gan gặp trong:

- Tăng kéo dài acid béo trong máu, gan tạo nhiều triglycerid và tích lại vì không kịp tạo ra LP: gặp khi ăn quá nhiều mỡ, rối loạn chuyển hoá glucid.

- Thiếu apoprotein khiến không tạo được LP, làm lipid không được vận chuyển đi. Nguyên nhân và cơ chế : suy gan, hoặc chế độ ăn thiếu các chất có tính chất "hướng mỡ" (thực chất là các chất cần thiết để gan sản xuất apo-protein) như methionin, cholin, lipocain...

http://tieulun.hopto.org

2.7. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Thành động mạch có nhiều lớp, lớp chun giúp động mạch có tính đàn hồi (để điều hoà áp lực và lưu lượng máu), lớp cơ giúp động mạch thu hẹp đường kính (khi cần nâng huyết áp), lớp vỏ xơ củng cố sự bền vững, còn lớp nội mạc trơn nhẵn có vai trò bảo vệ và chống đông máu tự phát. Xơ vữa động mạch là sự tích đọng cholesterol dưới lớp áo trong (intima) của động mạch, làm thành mạch dầy lên (thu hẹp lòng mạch); tiếp đó là sự lắng đọng calci đưa đến thoái hoá, loét, sùi do thiếu nuôi dưỡng (vữa) và làm mô xơ phát triển tại chỗ; sự loét và sùi khiến nội mạc mất sự trơn nhẵn, tạo điều kiện cho tiểu cầu bám vào và khởi động quá trình đông máu (gây tắc mạch). Xơ vữa là bệnh của các mạch tương đối lớn (nhiều lớp áo), khác với cao huyết áp là bệnh của hệ thống động mạch tận với sự phong phú của các thụ thể tiếp nhận chất co mạch. Tuy nhiên, hai bệnh này có thể tạo thuận cho nhau.

LDL có vai trò bệnh sinh quan trọng nhất trong xơ vữa động mạch : đó là dạng để gan đưa cholesterol tới các tế bào sử dụng; trong khi đó HDL có vai trò mang cholesterol từ các mô trả về gan. Người Việt Nam bình thường từ 18-55 tuổi có hàm lượng HDL-cholesterol khoảng 1,33; còn LDL-cholesterol khoảng 2,50 *mmol/l*.

HDL-cholesterol: trong thành phần chứa 50% protid, 50% lipid (phospholipid và cholesterol), giúp vận chuyển cholesterol từ tổ chức đến tế bào gan. HDL thuộc α-lipo-protein, có tác dụng bảo vệ thành mạch. Do vậy, lượng HDL thấp thì khả năng bị xơ vữa động mạch nhiều hơn. Nhiều tác giả cho rằng HDL là cơ chất tự nhiên của lecithin-cholesterol-acyl-transferase (LCAT). HDL và LCAT chuyển cholesterol từ tổ chức đến gan để tạo acid mật. Acid béo không bão hoà có tác dụng làm tăng HDL.

LDL-cholesterol: trong thành phần chỉ có 25% protid, còn 75% là lipid (chủ yếu là phospholipid và cholesterol, rất ít triglycerid). LDL thuộc β-lipo-protein. LDL vận chuyển cholesterol từ máu đến các mô, do vậy thường gây lắng đọng ở thành mạch. Acid béo bão hoà có tác dụng làm tăng LDL.

Trên bề mặt mọi tế bào, đặc biệt là tế bào gan, có các thụ thể đặc hiệu tiếp nhận các apoprotein của LDL, tức là tiếp nhận phức hợp LDL-cholesterol để đưa vào trong tế bào. Trong tế bào, cholesterol sẽ được tách ra để cung cấp vật liệu tạo hình (các màng và bào quan) hoặc tạo acid mật và nội tiết tố steroid (nếu đó là tế bào gan, tuyến thượng then, sinh dục). Nếu thừa, cholesterol sẽ bị thoái hoá và tế bào không tiếp nhận thêm nữa (do LDL đưa tới).

- Xơ vữa có thể do :

(1) Hoặc tế bào thiếu thụ thể : đa số là bẩm sinh, do một (số) gen chi phối; đưa đến xơ vữa rất sớm, nhất là ở cơ thể đồng hợp tử. Một số yếu tố nguy cơ của xơ vữa cũng tác động theo cơ chế này: gây giảm tổng hợp thụ thể (tăng tỷ lệ mắc bệnh và làm bệnh tiến triển nhanh).

(2) Do xuất hiện quá nhiều cholesterol trong máu; hậu quả chung : tăng LDL-máu, vượt khả năng bắt giữ của thụ thể và sự tiêu thụ của các tế bào. Nếu sự giáng hoá và đào thải cholesterol (qua mật) không đạt yêu cầu thì quá trình xơ vữa sẽ hình thành và phát triển.

http://tieulun.hopto.org

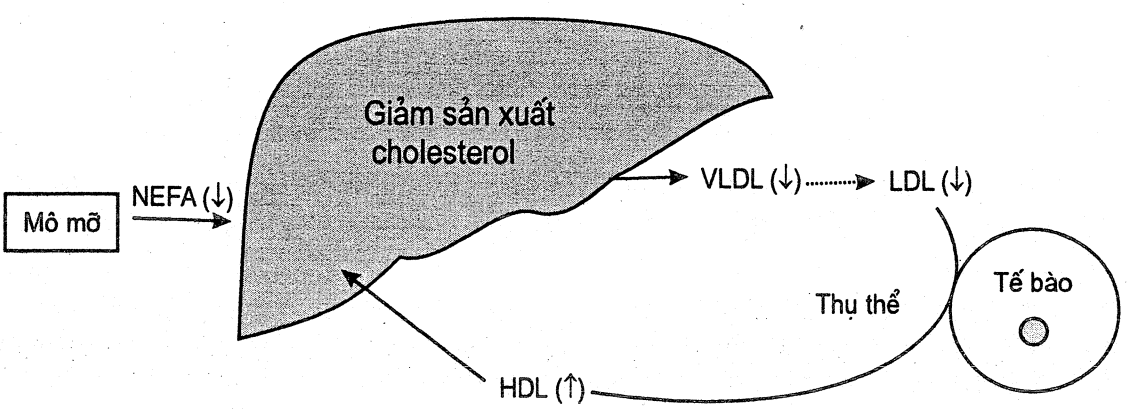
* Nguyên nhân tăng LDL, giảm HDL:

- Giảm protid máu.

- Không có thụ thể tiếp nhận LDL-cholesterol: bệnh có tính di truyền, nếu là đồng hợp tử thì bệnh xuất hiện khi còn trẻ (10 tuổi) và nặng, nếu là dị hợp tử thì bệnh nhẹ hơn, kéo dài hơn (20 tuổi).

Giảm lipo-protein lipase di truyền.

Ăn nhiều mỡ động vật, thức ăn giàu cholesterol.



Vai trò acid nicotinic trong giảm cholesterol huyết

1. Làm giảm NEFA từ mô mỡ tới gan

2. Giảm sản xuất cholesterol từ NEFA ở gan

3. Giảm sản xuất VLDL do vậy giảm cả LDL

4. Tăng sản xuất HDL

*** Điều kiện thuận lợi giúp cholesterol tăng mức lắng đọng:** Đây chính là các yếu tố nguy cơ : gồm thiếu vitamin C, giảm sút hệ enzym heparin-lipase (ở người cao tuổi), lipid máu tăng cao kéo dài, cao huyết áp, có tổn thương ở vách mạch; nghiện thuốc lá, rượu; ít vận động thể lực...

*** Hậu quả** : Tùy vị trí và phạm vi xơ vữa. Nặng nhất là xơ vữa động mạch vành và động mạch não (nguyên nhân tử vong chủ yếu của thế kỷ này), biến chứng nghiêm trọng nhất là tắc mạch và vỡ mạch.

http://tieulun.hopto.org

HỘI CHỨNG CHUYỂN HOÁ

(metabolic syndrrome)

Mục tiêu

1. Trình bày những yếu tố chính có mặt trong hội chứng chuyển hoá

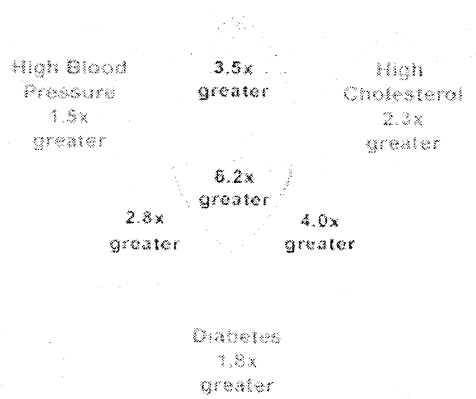
2. Nêu cơ chế sinh lý bệnh dẫn đến hậu quả của hội chứng chuyển hoá

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. NHỮNG NHẬN XÉT LÂM SÀNG

Từ rất lâu, y văn đã có nhiều nhận xét về tình trạng dễ mắc bệnh mạch vành và tiểu đường ở những người béo phì. Những câu được nhắc lại nhiều lần trong các sách y học, như *thắt lưng càng dài, cuộc đời càng ngắn*, và *tiểu đường là món nợ phải trả của người béo* nói lên điều đó.

Có những nỗ lực lớn theo dõi thể trạng, cơ địa và những thay đổi trong máu người béo phì ngay từ khi các bệnh trên chưa xuất hiện. Kết quả ban đầu thấy rằng các thành phần lipid - huyết bị thay đổi thể hiện tình trạng mất cân bằng giữa tích luỹ và huy động khiến cơ thể dễ béo lên. Ví dụ, một công trình theo dõi 16 năm cho thấy rằng nếu khối mỡ tăng trung bình mỗi năm 2,25 kg thì bệnh mạch vành tăng 20% ở nam giới và 37% ở nữ giới. Ngược lại, nếu người béo phì giảm 2,25 kg/năm thì bệnh này cũng giảm 47% ở nam và 40% ở nữ. Những điều tra khác cho thấy nếu người béo phì có bệnh tiểu đường, cao huyết áp và rối loạn mỡ huyết (tăng nồng độ cholesterol) thì có nguy cơ rất cao sẽ mắc bệnh mạch vành, ví dụ gấp 6,2 lần người thường (xem hình dưới).



Bộ ba cao huyết áp, cao nồng độ cholesterol và bệnh tiểu đường là các yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành ở người béo phì. Cao huyết áp làm tăng nguy cơ lên 1, 5 lần, tiểu đường làm tăng nguy cơ gấp 1, 8 lần; nếu một người mang cả hai yếu tố này thì nguy cơ tăng lên 2, 8 lầnv.v.

http://tieulun.hopto.org

Hiện nay, giới Y học thống nhất rằng bệnh tiểu đường và bệnh mạch vành tuy có những liên quan nhưng đều là hậu quả chung của Hội chứng chuyển hoá. Nói khác, bệnh tiểu đường không nằm trong cơ cấu của Hội chứng này, mà là hậu quả. Quan niệm như vậy giúp phát hiện và điều trị sớm bệnh tiểu đường.

1.2. ĐỊNH NGHĨA

Có nhiều định nghĩa, giống như nhiều tên gọi của hội chứng này. Dưới đây là định nghĩa chung nhất.

Hội chứng chuyển hoá là một tập hợp các biểu hiện bệnh lý về chuyển hoá làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, tiểu đường và xơ vữa động mạch.

Trong hội chứng chuyển hoá, nổi bật là rối loạn chuyển hoá lipid và glucid vốn phụ thuộc rất trực tiếp vào chức năng của insulin.

Phát hiện và phân định được hội chứng chuyển hoá là bước tiến lớn trên con đường dự phòng và khống chế những căn bệnh gây tử vong cao nhất trong thế kỷ XXI.

1.3. PHÁT HIỆN VÀ XÁC ĐỊNH HỘI CHỨNG CHUYỂN HOÁ

Năm 1988 trong hội nghị thường niên của Hội tiểu đường M, Gerald Reaven nêu ra *hội chứng chuyển hoá* và ông gọi là hội chứng X, gồm có:

- Tích mỡ ở thân (tăng số đo vòng bụng),
- Cao huyết áp
- Và rối loạn lipid - huyết

Ở nhóm người mà ông theo dõi bệnh tiểu đường từ khi tiền phát cho tới khi bệnh xuất hiện.

Về sau, các nghiên cứu sâu hơn đã bổ sung thêm nhiều dữ kiện, do vậy cũng có những tên gọi khác được đề nghị cho hội chứng này. Ví dụ: hội chứng rối loạn chuyển hoá X (dysmetabolic syndrome X), hội chứng kháng insulin, hội chứng tiền tiểu đường, hội chứng rối loạn chuyển hoá liên quan tim mạch (cardiovascular dysmetabolic syndrome) và gần đây nhất là *Hội chứng Reaven.*

II. CÁC YẾU TỐ

Năm 2001 NCEP (Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia, viết tắt của *National Chilesterol Educcation Programme*) của Mỹ đưa ra tiêu chuẩn có tên là *ATP III* (Adult Treatment Panel III) và năm 2005 Liên đoàn tiểu đường quốc tế (IDF *International Diabetes Federation*) cũng đưa ra tiêu chuẩn cho hội chứng chuyển hoá, bổ sung cho tiêu chuẩn của WHO (1999). Tổng hợp lại, hội chứng chuyển hoá gồm có:

http://tieulun.hopto.org

2.1. BÉO TRUNG TÂM

Tức tích mỡ ở bụng và nội tạng trọng bụng khiến vòng bụng tăng lên. Con số có thể khác nhau tuỳ địa dư.

Con số của WHO:

- BMI (body mass index) > 30 kg/m2; về sau có nơi đưa ra 25kg/m2;

- Vòng bụng đạt và vượt 102 cm (nam) và 88 cm (nữ);

- Tỷ lệ (vòng) bụng/hông >0,9 (nam) và >0,85 (nữ).

(Nói chung, các con số nhân trắc trên đây, cũng như các số ở dưới, ở người xứ nóng thường thấp hơn ở người Âu, Mỹ. Chưa có con số cho người Việt Nam).

2.2. HUYẾT ÁP

90 và 140 mmHg. Có nơi đưa ra con số 85 và 130 mmHg.

2.3. NỒNG ĐỘ GLUCOSE - HUYẾT

Đo khi đói: 110 mg/100ml.

Nếu đo *khả năng dung nạp glucose*: thấy giảm và giảm rõ. Trên thực tế người ta có thể suy luận gián tiếp mức kháng insulin từ tỷ lệ nồng độ *triglycerid / HDL* : nếu >2 là báo động; nếu đạt 4 là chắc chắn có kháng insulin.

2.4. NỒNG ĐỘ BẤT THƯỜNG CÁC LOẠI LIPID - HUYẾT

- Tăng nồng độ triglycerid, một con số do WHO đưa ra là đạt và vượt 1,695 mmol/lit, hoặc 150 mg/100ml.

- Tăng nồng độ chung cholesterol.

- Giảm nồng độ HDL-C. Con số của WHO: bằng hoặc thấp hơn 0,9 mmol/lit; hoặc <40 mg/100ml (nam) và <50mg/100ml (nữ).

- Đặc biệt là tăng nồng độ LDL-C. Do phí tổn lớn khi đo, nên nồng độ LDL thực tế được tính toán bằng cách lấy nồng độ cholesterol toàn phần trừ đi HDL.

2.5. NGOÀI RA, CÒN

- Tình trạng tăng đông (tăng nồng độ fibrinogen và plasminogen - activator inhibitor-1...).

- Tăng nồng độ creatinin - huyết và acid uric - huyết

- Có albumin - niệu vi thể: 20 mg/phút, hoặc tỷ lệ albumin/creatinin 30 mg/g.

- Rối loạn chức năng hệ nội mạc (tăng nồng độ các phân tử gây kết dính, kể cả có kết dính đơn nhân).

http://tieulun.hopto.org

2.6. CHẨN ĐOÁN VÀ KHẲNG ĐỊNH

Trên thực tế lâm sàng, người ta dựa vào các biểu hiện dễ quan sát và dễ đo đạc, nhưng đủ tin cậy, để chẩn đoán hội chứng chuyển hoá chi phí thấp:

- Vòng bụng.
- Triglycerid - huyết.
- HDL - C.
- Glucose - huyết khi đói.
- Huyết áp.

Nếu có 3 yếu tố (trở lên) biến đổi theo chiều hướng xấu thì coi như có hội chứng chuyển hoá.

III. SINH LÝ BỆNH

3.1. CƠ SỞ KHỞI THUỶ CỦA HỘI CHỨNG CHUYỂN HOÁ LÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN

Tế bào kháng insulin thấy rõ nhất trong hội chứng này là tế bào mỡ (nơi tích luỹ và huy động lipid) và tế bào của hệ cơ bắp (nơi chủ yếu thu nhận glucose và tiêu thụ thể cetonic, sản phẩm của chuyển hoá mỡ). Đây cũng là những cơ quan có khối lượng rất lớn trong cơ thể.

3.2. VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ GLUCCOSE TRONG HỘI CHỨNG

Glucid trong khẩu phần là rất lớn (có thể cung cấp tới 2/3 năng lượng hàng ngày), khoảng 300 - 400 g. Glucid thức ăn sau khi qua gan được đưa vào máu chủ yếu dưới dạng glucose; nhưng từ máu nó không vào được đầy đủ trong tế bào cơ bắp cũng như vào mô mỡ do thiếu sự hỗ trợ của insulin. Đó là tình trạng *không* (hay kém) *dung nạp glucose* có thể đo được mức độ bằng thử nghiệm đưa một lượng lớn chất này vào cơ thể đồng thời theo dõi nồng độ trong máu.

Chính do kém dung nạp nên nồng độ glucose đo ngay lúc đói vẫn thường xuyên cao trong máu, mặc dù trong tế bào cơ thiếu glucid (tạo cảm giác thèm ăn, dễ béo phì: xem bài "*Bệnh tiểu đường*", bài "*Rối loạn chuyển hoá glucid*"). Và đây là tiềm ẩn bệnh tiểu đường.

Tình trạng kém dung nạp glucose sẽ được giảm bớt đáng kể nếu glucid trong thức ăn thuộc dạng chậm được tiêu hoá; ngược lại sẽ tăng tối đa nếu là dạng glucid hấp thu nhanh (đường saccacose, glucose).

3.2. VAI TRÒ CHUYỂN HOÁ LIPID

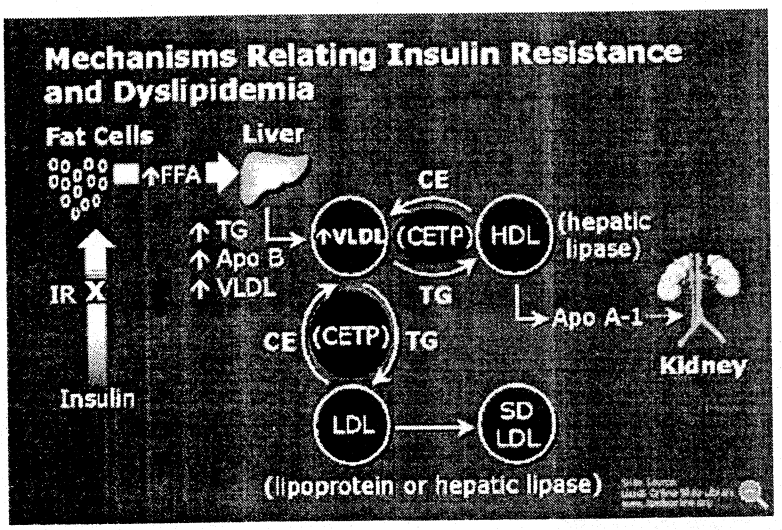
Do thiếu glucose trong tế bào nên acid béo tự do (FFA - free fat acid) từ mô mỡ được huy động vào máu làm tăng nồng độ chất này trong máu. là sự phản ứng bù trong đói nói chung (xem bài "*Sinh lý bệnh trạng thái đói*"). Chúng vào gan để được tổng hợp thành triglycerid và cholesterol tỷ trọng cực thấp (VLDL).

http://tieulun.hopto.org

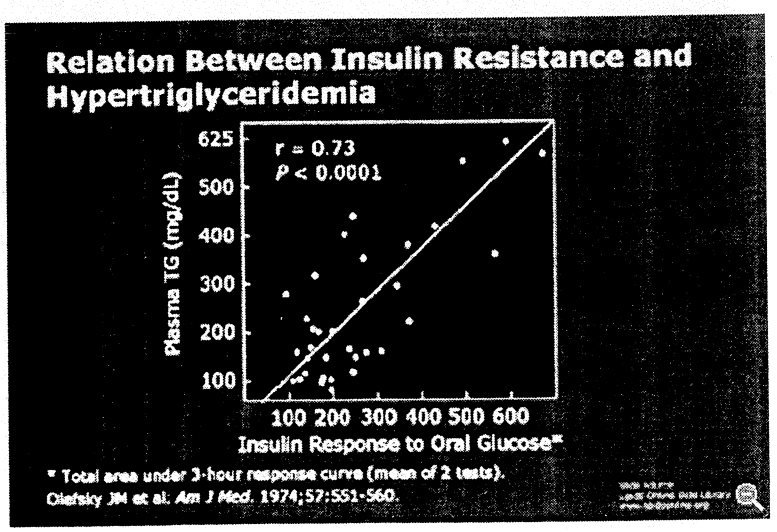
Từ VLDL, cơ thể sản xuất HDL hay LDL tuỳ thuộc vào mức độ hoạt động của một chất có tên *protein trao đổi ester cholesteryl* (cholesteryl ester transfer protein - viết tắt CETP). Trong hội chứng chuyển hoá, CETP hoạt động mạnh làm cho HDL giảm nồng độ, còn LDL thì tăng.

3.3. SỰ THÍCH NGHI Ở GIAI ĐOẠN ĐẦU

Giai đoạn đầu cơ thể có thể phản ứng với tình trạng kháng insulin bằng cách tăng tiết insulin (từ tụy) và nhờ vậy có thể tạm thời cân bằng với mức độ kháng insulin, khiến hội chứng chuyển hóa tạm thời bị che dấu, hoặc chậm tiến triển. Có tới 30 - 60% số người có hội chứng chuyển hoá nhẹ đồng thời có tăng sản xuất insulin trước khi bệnh tiểu đường xuất hiện rõ ràng trên lâm sàng. Insulin tăng tiết có thể duy trì hoặc làm tăng mức độ béo.



Giải thích kháng insulin đưa đến rối loạn lipid - huyết và vai trò của CETP (xem mục IV)



Tương quan giữa kháng insulin và tăng lipid -huyết (r = 0,73; P < 0,0001)

http://tieulun.hopto.org

IV. VAI TRÒ CHẤT CHUYỂN CHOLESTERYL -ESTER (CETP)

4.1. SƠ LƯỢC VỀ CETP

Gen sản xuất CETP nằm ở nhiễm sắc thể số 16 (16q21). Sản phẩm của gen này làm tăng hình thành LDL và làm giảm HDL, mà HDL lại có vai trò to lớn trong hạn chế tác dụng của cholesterol gây xơ vữa động mạch. Cơ chế ở đây là HDL có khả năng loại trừ triglycerid để tự biến thành các tiểu thể nhỏ hơn, mang cholesterl và thải qua thận. Ta biết, phân tử riêng rẽ cholesterol tuyệt đối không tan trong nước, không qua được cầu thận. HDL hạt nhỏ chính là một trong những dạng đào thải cholesterol thừa.

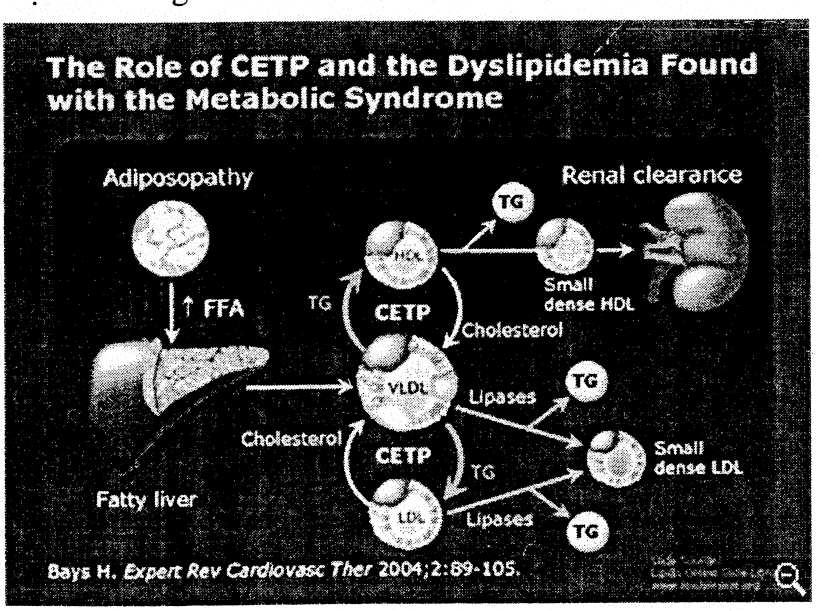
Nồng độ LDL tăng cao là tác nhân khởi phát và trực tiếp của xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, vai trò chức năng thật sự của LDL là trao cholesterol cho các tế bào để chúng sử dụng trong tạo màng, sản xuất muối mật (ở tế bào gan), hormon steroid (ở tế bào thượng thận, sinh dục), tạo vitamin D (ở tế bào da).

Nói khác, cơ thể cần cả HDL lẫn LDL và nhất là cần sự cân bằng nồng độ của hai chất này.

Nếu nồng độ HDL dưới 40 mg/100 ml, do vậy, lượng cholesterol thải trừ bị giảm đi, thì dẫu LDL được duy trì ở nồng độ thấp (bằng thuốc) cơ thể vẫn có nguy cơ bị xơ vữa động mạch.

4.2. TÁC DỤNG CỦA CETP

CETP được cho là có tác dụng làm hoán đổi hai chất triglucerid và cholesterol để VLDL biến thành LDL và HDL (xem hình vẽ). Chức năng sinh lý của CETP là duy trì cân bằng nồng độ HDL và LDL sao cho nhu cầu đào thải và cung cấp cholesterol giữ được cân bằng.



Vai trò CEPT và rối loạn lipid - huyết trong Hội chứng Chuyển hoá

http://tieulun.hopto.org

Ở những người bình thường (không có hội chứng chuyển hoá), CETP không tăng tác dụng, nhờ vậy lượng HDL được tạo ra phù hợp với yêu cầu đào thải cholesterol; còn LDL cũng có nồng độ phù hợp với yêu cầu cung cấp cholesterol như một nguyên liệu cho các tế bào nói chung và một tế bào đặc biệt (tuyến, da); nhưng tình hình sẽ ngược lại ở người mang hội chứng này. Các thuốc ức chế tác dụng hoặc làm huỷ CETP đã được sử dụng trong điều trị.

Những đột biến gen nếu làm giảm sản xuất CETP được coi là góp phần tạo nên cơ địa khó mắc bệnh xơ vữa và tiểu đường, tức cơ địa tăng tuổi thọ. Kết quả sẽ ngược lại, nếu đột biến gen làm cơ thể tăng sản xuất chất này mà một hậu quả sớm là làm xuất hiện hội chứng chuyển hoá.

V. XỬ LÝ HỘI CHỨNG CHUYỂN HOÁ

Yếu tố thúc đẩy khiến hội chứng này xuất hiện sớm và tiến triển nhanh là: thói quen hút thuốc, ít vận động thể lực, chế độ ăn nhiều glucid (nhất là loại hấp thu nhanh), nhiều mỡ động vật. Tuổi già cũng là yếu tố cần nghĩ tới, nhưng quan trọng nhất là cơ địa (di truyền).

Nguyên tắc chung:

**** Dự phòng:***

- Chú ý khi cơ thể bước vào tuổi già. Đặc biệt chú ý khi có cơ địa di truyền (có cha, hoặc mẹ, hoặc cả hai đã từng có hội chứng này, hoặc chết do tiểu đường, xơ vữa, bệnh mạch vành).

- Theo dõi sớm, định kỳ xét nghiệm, nếu có những biểu hiện đầu tiên càng cần chú ý.

- Thay đổi thói quen có hại trong phong cách sống; tạo thói quen tốt.

- Thay đổi chế độ ăn: thành phần thức ăn và số calo vừa đủ.

**** Khi phát hiện hội chứng:***

- Thay đổi hẳn thói quen có hại trong phong cách sống.

- Thay đổi chế độ ăn: giảm số calo từ glucid (còn 50% trong khẩu phần, nhất là giảm đường, bột; thay bằng ngũ cốc còn ở dạng hạt), hạn chế tối đa mỡ động vật (lipid bão hoà) thay bằng lipid thực vật, hạn chế thực ăn chứa nhiều cholesterol (lòng đỏ trứng, gan, phủ tạng), thay protid từ thịt màu đỏ sang thịt màu trắng, cá, thay một phần protid động vật bằng protid thực vật

- Vận động thể lực, khống chế tăng vòng bụng.

- Tăng lượng vitamin oxy - hoá.

- Theo dõi định kỳ nồng độ glucose, triglycerid, HDL, huyết áp và kịp thời dùng thuốc nếu cần.

- Người bình thường khi đạt 60 tuổi cần đưa vào diện quản lý hội chứng này.

- Người có cơ địa và di truyền: cần quản lý hội chứng sớm hơn (từ 40 hay 50 tuổi, tuỳ đồng hợp tử hay dị hợp tử) và chặt chẽ hơn.

http://tieulun.hopto.org

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

Mục tiêu

1. Kể 3 cách phân loại mất nước.

2. Trình bày sơ đồ cơ chế bệnh sinh dẫn đến vòng xoắn bệnh lý trong tiêu chảy mất nước.

3. Cắt nghĩa 6 cơ chế gây phù.

4. Phân tích các cơ chế gây phù viêm, phù tim.

1. ĐẠI CƯƠNG

Nước và các chất điện giải là những thành phần không thể thiếu được của mọi tế bào, sinh vật. Trong cơ thể chúng ta, mọi phản ứng sinh hoá, mọi hoạt động diễn ra đều không thể thiếu nước và muối. Chuyển hoá của chúng, nước và các chất điện giải liên quan chặt chẽ với nhau. Khi rối loạn chuyển hoá nước thì chuyển hoá muối cũng rối loạn và ngược lại. Những rối loạn này là nguyên nhân của nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau với mọi biểu hiện mà trong thực tế lâm sàng rất hay gặp.

2. VAI TRÒ CỦA NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

2.1. NƯỚC

Chiếm từ 60 - 80% trọng lượng thân thể. Một người trưởng thành nặng 60kg có tới 39 - 42kg nước và nếu mất 1/10 số đó (khoảng 4 lít) mà không được bù đắp kịp thời sẽ bắt đầu xuất hiện những dấu hiệu bệnh lý. Khi mất 20% số đó (khoảng 8lít) có thể gây tử vong. Cơ thể càng trẻ càng chứa nhiều nước. Bào thai chứa 90-97% nước, trẻ sơ sinh 85% nước, trẻ đang bú 75%, người lớn 65 - 70%, người già 60 - 65%. Trong cơ thể cơ quan nào càng hoạt động thì càng nhiều nước ví dụ như: não, gan, tim, thận, phổi, cơ, lách...có tỷ lệ nước trên 70%, da 58%, sụn xương dưới 40% mô mỡ dưới 10%, lông móng dưới 5%.

Vai trò của nước là:

- Duy trì khối lượng tuần hoàn, qua đó góp phần duy trì huyết áp.

- Làm dung môi cho mọi chất dinh dưỡng, chuyển hoá, và đào thải, vận chuyển các chất đó trong cơ thể đồng thời trao đổi chúng với ngoại môi.

- Làm môi trường cho mọi phản ứng hoá học, đồng thời trực tiếp tham gia một số phản ứng (thuỷ phân, oxy hoá, sự ngậm nước của protein và keo...).

- Giảm ma sát giữa các màng.

- Tham gia điều hoà nhiệt.

http://tieulun.hopto.org

2.2. CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI

Bao gồm các cation như : Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, Fe^{++}... và các anion như Cl^-, HCO_3^-, HPO_4^{--}... tham gia vào nhiều hoạt động của cơ thể ví dụ Ca^{++} đối với dẫn truyền thần kinh; K^+, Mg^{++}, Na^+ trong chuyển hoá năng lượng; Fe^{++} trong vận chuyển oxy; Cl^- đối với độ toan dạ dày...Tuy nhiên vai trò quan trọng của các chất điện giải là:

- Quyết định chủ yếu áp lực thẩm thấu của cơ thể mà vai trò quan trọng nhất là Na^+, K^+, Cl^-, HPO_4^{--}... Đó là do số lượng tiểu phân của chúng rất lớn (nhờ khối lượng thấp). Để so sánh, ta thấy protein trong máu có khối lượng ngang các chất điện giải nhưng chỉ đảm bảo được 0,5% áp lực thẩm thấu, vì số tiểu phân protein ít hơn nhiều (so với điện giải) do phân tử lượng của protein quá cao.

- Tham gia các hệ thống đệm của cơ thể, quyết định sự điều hoà pH nội môi.

Bởi vậy, mất điện giải hay ứ đọng, chúng đều gây những rối loạn bệnh lý.

3. CÂN BẰNG XUẤT NHẬP NƯỚC VÀ MUỐI TRONG CƠ THỂ

3.1. CÂN BẰNG XUẤT NHẬP NƯỚC

Hàng ngày, ở mỗi người lượng nước nhập và xuất rất thay đổi nó phụ thuộc vào lứa tuổi (cân nặng), hình thức ăn uống, hoàn cảnh (nóng, lạnh, độ ẩm...) điều kiện lao động... Do vậy chúng giao động rất lớn, có thể từ 1,6 đến 3,5 lít. Tuy vậy chúng luôn luôn phải cân bằng nhau để không gây ứ nước hoặc mất nước.

- Lượng nước thu nhập hàng ngày là từ thức ăn, nước uống, ngoài ra còn có khoảng 0,3 lít nước nội sinh (do oxy hoá glucid, lipid, protid). Thông thường ở một người trưởng thành nó khoảng từ 2-2,5lít.

- Lượng nước xuất tương ứng với lượng nước đã đưa vào, nó bao gồm:

+ Hơi thở: Trung bình mỗi ngày cơ thể đào thải 0,5lít (giao động từ 0,4-0,7lít) nước qua hô hấp, đây cũng là con đường hỗ trợ thải nhiệt.

+ Mồ hôi: Có thể thải nhiệt bằng mồ hôi, nó đặc biệt quan trọng ở xứ nóng. Tùy thời tiết, chế độ lao động... mỗi ngày mồ hôi đào thải từ 0,2-1 lít, trung bình khoảng 0,5lít.

+ Nước tiểu: Chủ yếu đào thải muối và các sản phẩm chuyển hoá cuối cùng (chất cặn bã). Nước đào thải hàng ngày ưu tiên cho hơi thở và mồ hôi, còn lại dành cho nước tiểu. Trung bình lượng nước tiểu là 1,4 lít, giao động từ 0,8-1,5 lít.

+ Phân: lượng nước đào thải theo đường tiêu hoá không đáng kể, nó chỉ khoảng 0,1lít trong một ngày. Nó sẽ là có ý nghĩa trong những trường hợp bệnh lý như ỉa chảy, nôn.

http://tieulun.hopto.org

3.2. CÂN BẰNG XUẤT NHẬP MUỐI

Hàng ngày cơ thể cần khoảng 10-20g muối trong đó chủ yếu là NaCl, chế biến thức ăn bao gồm việc bổ sung chúng. Các muối khác như Mg, K, Ca... có sẵn trong thực phẩm rau, quả, các loại thịt cá ta ăn hàng ngày. Riêng trẻ em, phụ nữ có thai lượng Ca, P cần nhiều hơn.

Muối đào thải chủ yếu theo nước tiểu, mồ hôi, còn đào thải qua phân thì rất ít.

Cũng như nước, từng chất điện giải được hấp thu và đào thải cân bằng nhau. Thừa ứ hay thiếu hụt chúng trong cơ thể đều có thể gây những rối loạn. Khi vào cơ thể, trong các dịch, các chất điện giải có xu hướng làm tăng áp lực thẩm thấu (gây cảm giác khát) cơ thể phải hấp thu một lượng nước thích hợp để đưa áp lực thẩm thấu trở về đẳng trương. Ví dụ đưa vào cơ thể 9g NaCl, cảm giác khát sẽ giúp ta uống vào 1 lít nước. Đó là cách thích nghi tạm thời, về cơ bản, để khỏi tích luỹ chúng, cơ thể sẽ thải chúng qua thận.

4. SỰ PHÂN BỐ VÀ TRAO ĐỔI NƯỚC, ĐIỆN GIẢI GIỮA CÁC KHU VỰC TRONG CƠ THỂ

4.1. SỰ PHÂN BỐ

Nước và các chất điện giải có ở mọi nơi trong cơ thể nhưng chúng được chia thành 2 khu vực chính là trong và ngoài tế bào. Ngoài tế bào lại chia ra làm khu vực gian bào và khu vực lòng mạch. Các công trình nghiên cứu về sự phân bố nước và điện giải trong các khu vực đó đã cho những con số trung bình có thể tóm tắt trong bảng sau:

Chất	Lòng mạch	Gian bào	Tế bào
Nước (tính bằng % khối lượng)	5	15	50
Cation:			
Na^+	147mEq	140 mEq	10 mEq
K^+	4 mEq	3,8 mEq	150 mEq
Ca^{++}	5 mEq	4 mEq	2 mEq
Mg^{++}	3 mEq	5 mEq	28 mEq
Anion:			
Cl^-	109 mEq	114 mEq	15 mEq
HCO_3^-	28 mEq	29 mEq	10 mEq
PO_4^{---}	2 mEq	2 mEq	140 mEq
SO_4^{--}	1 mEq	1 mEq	10 mEq
Acid hữu cơ	3 mEq	3,2 mEq	40 mEq
Protein	16 mEq	10 mEq	65 mEq

http://tieulun.hopto.org

Nhìn vào các con số trong bảng có thể thấy :

- Về nước: Nếu có một người nặng 60kg, người đó sẽ chứa 42 lít nước, chúng được phân ra như sau:

+ Khu vực trong tế bào: Nước chiếm 50% trọng lượng thân thể, tức là 30 lít.

+ Khu vực gian bào: Nước chiếm 15% trọng lượng thân thể, tức 9 lít.

+ Khu vực lòng mạch: Nước chiếm 5% trọng lượng thân thể tức 3 lít.

Hai khu vực dưới có thể gộp lại thành khu vực ngoài tế bào, với lượng nước bằng 20% trọng lượng thân thể (12lít), trong đó khu vực gian bào chứa nước gấp 3 khu vực lòng mạch (tỷ lệ 3/4và1/4).

- Về điện giải: Có sự khác biệt cơ bản giữa 3 khu vực của một số ion, đó là protein lòng mạch cao hơn ngoài gian bào, Na^+ trong tế bào thấp hơn ngoài, trong khi K^+ cao hơn rõ rệt; trái lại Cl^- ngoài tế bào thì cao mà PO_4^{--} bên trong lại nhiều hơn. Trong khi đó, nếu tính tổng số anion và cation trong từng khu vực, thì ở mỗi khu vực, chúng tương đương với nhau. Tình trạng này có được là do đặc điểm hoạt động của các màng ngăn cách.

4.2. TRAO ĐỔI GIỮA GIAN BÀO VÀ LÒNG MẠCH

- Vách mao mạch là màng ngăn cách giữa gian bào và lòng mạch. Màng này với những khe, lỗ nhỏ cho phép nước, ion và các phân tử nhỏ (M<68.000), khuếch tán qua lại tự do. Vì vậy bình thường protein trong lòng mạch cao hơn hẳn trong dịch gian bào, còn thành phần điện giải thì tương tự nhau. Trên thực tế, thành phần điện giải giữa chúng có hơi khác nhau vì do protein mang điện tích âm nên đã đẩy một số anion sang gian bào (Cl^-, HCO_3^-) và hấp dẫn một số cation (Na^+, Ca^{++}). Tuy vậy khi cân bằng Donnan đã xác lập thì tổng lượng điện giải giữa 2 khu vực vẫn tương đương, do đó áp lực thẩm thấu 2 bên vẫn bằng nhau (đẳng trương).

Khi mất cân bằng về khối lượng nước và điện giải xảy ra giữa 2 khu vực này. Ví dụ, khi đưa một lượng nước và muối vào cơ thể thì sẽ có sự trao đổi cả nước lẫn điện giải để lập lại cân bằng.

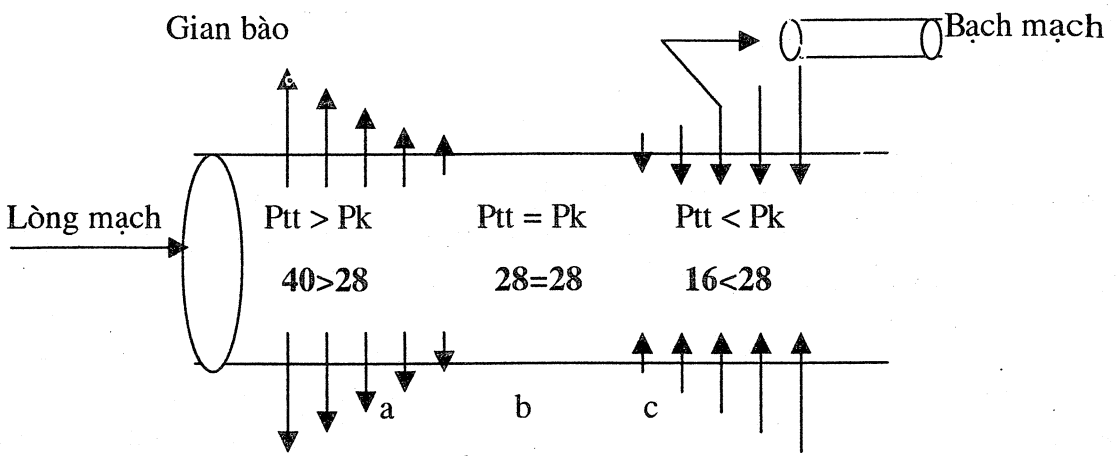
- Vai trò của áp lực thủy tĩnh và áp lực thẩm thấu keo trong trao đổi nước giữa hai khu vực.

Đầu mao mạch luôn có dòng nước đi ra gian bào và cuối mao mạch liên tục có dòng nước từ gian bào đi vào lòng mạch vì số mao mạch rất lớn nên lượng nước trao đổi nói trên lên tới hàng nghìn lít mỗi ngày.

Cơ chế của hiện tượng trên là do tim trái co bóp tạo ra một áp lực máu (áp lực thủy tĩnh), áp lực này giảm dần khi càng xa tim. Đến đầu mao mạch áp lực này còn 40 mmHg, rồi 28mmHg và 16mmHg ở cuối mao mạch, nó có xu hướng đẩy nước ra gian bào. Protein trong lòng mạch (chủ yếu do albumin đảm nhiệm) tạo ra một áp lực thẩm thấu keo, đạt giá trị: 28mmHg có xu hướng kéo nước từ gian bào vào. Sự

http://tieulun.hopto.org

cân bằng giữa 2 áp lực làm cho lượng nước thoát ra khỏi mao mạch tương đương lượng nước được kéo vào. Một lượng rất nhỏ (3-5 lít) không trở về mao mạch ngay mà theo đường bạch huyết về tuần hoàn chung. Có thể tóm tắt hoạt động của 2 lực đó trong hình 1.



Hình 8. 1. Trao đổi nước giữa mao mạch và gian bào.

Ptt: áp lực thuỷ tĩnh, Pk: áp lực keo.

a. Ở phần mao động mạch, nước ra ngoài.

b. Nơi cân bằng áp suất.

c. Ở phần mao tĩnh mạch, nước vào trong.

Khi cân bằng trên, giữa áp lực thẩm thấu - keo và áp lực thuỷ tĩnh bị thay đổi hay mao mạch tăng thấm với protein thì cân bằng vận chuyển nước và điện giải ở mao mạch sẽ bị phá vỡ, sẽ bị rối loạn.

4.3. TRAO ĐỔI GIỮA GIAN BÀO VÀ TẾ BÀO

Gian bào là khu vực đệm giữa lòng mạch và tế bào, nhờ vậy những biến động rất lớn từ lòng mạch (do ngoại môi) không trực tiếp ảnh hưởng ngay đến khu vực tế bào. Màng tế bào ngăn cách hai khu vực này không để các ion tự do khuếch tán qua, do vậy thành phần điện giải giữa 2 khu vực này khác hẳn nhau. Na^+ ở gian bào có nồng độ rất cao, có thể khuếch tán vào tế bào, nhưng bị màng tế bào tích cực "bơm" ra với sự chi phí năng lượng (ATP). Cũng như vậy, nên nồng độ K^+ trong tế bào có thể gấp 30 lần ở gian bào.

Như vậy, thành phần điện giải 2 bên rất khác nhau, nhưng tổng lượng chúng lại tương tự nhau, nên áp lực thẩm thấu 2 bên vẫn ngang nhau. Nếu áp lực thẩm thấu chênh lệch, thì nước sẽ trao đổi để lập lại sự cân bằng về áp lực thẩm thấu. Chẳng hạn nếu đưa vào máu 4g NaCl, thì có 3g sẽ vào gian bào làm áp lực thẩm thấu ở gian bào tăng lên. Na^+ và Cl^- không vào được tế bào, vậy nước sẽ từ trong tế bào đi ra cho

http://tieulun.hopto.org

đến khi 2 bên hết chênh lệch về áp lực thẩm thấu. Cũng như vậy hồng cầu (tế bào) ngâm trong NaCl ưu trương sẽ bị teo lại vì mất nước, còn trong NaCl nhược trương thì hồng cầu phồng lên vì nhận thêm nước.

Khi có sự rối loạn vận chuyển nước qua màng tế bào, tổn thương hoặc rối loạn hoạt động của màng tế bào ta sẽ thấy có những tình trạng bệnh lý khác nhau của hiện tượng ứ nước, mất nước tế bào, hiện tượng trao đổi điện giải như tăng K^+ ở gian bào...

5. ĐIỀU HOÀ KHỐI LƯỢNG NƯỚC VÀ ÁP LỰC THẨM THẤU

5.1. VAI TRÒ CỦA THẦN KINH - CẢM GIÁC KHÁT

Trung tâm của cảm giác khát là nhân bụng giữa, nằm ở vùng dưới đồi. Khi kích thích nó bằng điện cực, con vật sẽ uống nước đến "ngộ độc", còn khi hủy nó (bằng điện đông) con vật từ chối nước và chịu chết khát. Tác nhân kích thích trung tâm này là tình trạng tăng áp lực thẩm thấu của dịch ngoài tế bào, nghĩa là khi thừa muối hoặc thiếu nước (gây ưu trương), cơ thể sẽ nhập một lượng nước đến khi áp lực thẩm thấu trở về đẳng trương.

Thần kinh còn có cảm thụ quan đối với áp lực thẩm thấu (tăng ở xoang động mạch cảnh, nhân trên thị (gây tiết ADH) và với khối lượng nước ở các tĩnh mạch lớn, vách nhĩ phải, thận... (gây tiết aldosteron).

5.2. VAI TRÒ CỦA NỘI TIẾT

Hai hormon có vai trò lớn nhất duy trì hằng định khối lượng nước và áp lực thẩm thấu là ADH và aldosteron.

5.2.1. ADH

Tiết ra ở thủy sau tuyến yên gây tái hấp thu nước ở ống thận xa. Nếu tuyến yên hoàn toàn không tiết ADH, cơ thể bài tiết tới 25 lít nước tiểu mỗi ngày, còn nếu tiết tối đa thì thận chỉ bài tiết 0,3-0,5lít; trong cả hai trường hợp, lượng chất cặn đào thải vẫn tương tự nhau. Như vậy, ADH có vai trò rất lớn điều chỉnh khối lượng nước trong cơ thể, khi thừa cũng như khi thiếu.

Tác nhân kích thích tiết ADH là tình trạng tăng áp lực thẩm thấu của máu và gian bào, với bộ phận cảm thụ nằm rải rác nhiều nơi trong cơ thể: vùng dưới đồi, gan, phổi, xoang động mạch cảnh, vách động mạch chủ, vách tâm nhĩ phải... chúng rất nhạy, có thể cảm thụ được sự tăng giảm 1% áp lực thẩm thấu, để báo về tuyến yên tiết ra hay ngừng tiết ADH.

5.2.2. Aldosteron

Hormon điều hoà bài tiết Na^+ mạnh nhất của vỏ thượng thận, với lượng bài tiết 200mcg aldosteron mỗi ngày làm giảm bài tiết Natri ở nước bọt, mồ hôi và chủ yếu là ở ống thận xa, đồng thời phần nào làm tăng tiết Kali.

http://tieulun.hopto.org

Bình thường, áp lực thẩm thấu của các dịch cơ thể là 300miliosmol/lít. Khi hoàn toàn không có aldosteron, Na^+ sẽ bài tiết ở nước tiểu làm áp lực thẩm thấu đạt 1500miliosmol/lít. Còn khi aldosteron được tiết tối đa sẽ làm thận hấp thu hầu hết Na^+, khiến áp lực thẩm thấu ở nước tiểu chỉ còn 60miliosmol/lít. Như vậy, aldosteron có vai trò rất quyết định điều hoà lượng Na^+ (và K^+) trong cơ thể, qua đó điều hoà áp lực thẩm thấu.

Tác nhân điều tiết aldosteron là:

- Tình trạng giảm khối lượng nước ngoài tế bào (không phụ thuộc áp lực thẩm thấu).

- Tình trạng giảm Na^+ ở khu vực ngoại bào, kích thích tuyến tùng sản xuất một hormon tác dụng lên vỏ thượng thận .

- Tình trạng tăng tiết của hệ renin-angiotensin.

Do đó, aldosteron còn có vai trò duy trì khối lượng nước và huyết áp trong cơ thể.

6. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

Như trên đã nói, bình thường chuyển hoá nước và điện giải liên quan chặt chẽ với nhau cho nên trong rối loạn cũng vậy, khó mà có trong thực tế những hình thái rối loạn riêng biệt. Thu nhập và đào thải nước mất cân bằng sẽ gây ra mất nước hoặc tích nước, còn mất cân bằng trong nhập xuất điện giải có thể gây tình trạng ưu trương hay nhược trương. Rối loạn xuất nhập nước không tách rời với rối loạn xuất nhập điện giải. Tuy nhiên để cho dễ nắm cơ chế các rối loạn, ta lần lượt xem xét từng loại.

6.1. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC

6.1.1. Mất nước

Mất nước xảy ra khi mất cân bằng giữa lượng nước nhập và xuất hoặc do cung cấp không đủ hoặc do mất ra ngoài quá nhiều.

a) Phân loại :

Để đánh giá tình trạng, bản chất của sự mất nước, ta có thể phân loại mất nước theo các cách sau :

- Theo mức độ: Người ta cân người bệnh mất nước cấp để đánh giá mức độ mất nước. Mất nước mà trọng lượng cơ thể giảm 5% thì các dấu hiệu rối loạn bắt đầu xuất hiện. Bởi vậy, về mức độ, người ta phân loại căn cứ vào lượng nước đã mất. ở một người nặng 60kg nếu:

+ Mất dưới 4 lít: Mất nước độ I

+ Mất từ trên 4-6 lít: Mất nước độ II

+ Mất từ trên 6-8 lít: Mất nước độ III

(giảm 1kg coi là mất 1lít nước) khi mất 20-25% lượng nước (trên 8 lít) thì rất nguy hiểm vì các rối loạn huyết động và chuyển hoá đều rất nặng và đã hình thành vòng xoắn bệnh lý vững chắc.

http://tieulun.hopto.org

- Căn cứ lượng điện giải mất kèm theo nước, người ta chia ra.

+ Mất nước ưu trương: khi mất nước nhiều hơn mất điện giải, gây ra tình trạng ưu trương cho cơ thể. Có thể gặp ở các trường hợp: mất nước do đái nhạt, do tăng thông khí, do sốt, do mồ hôi, tiếp nước không đủ cho người mất nước... hậu quả là không những giảm khối lượng nước ngoại bào mà giảm cả nước nội bào (do nước bị kéo ra ngoài tế bào) người bệnh khát dữ dội. Cách điều trị đúng là cho uống nước nhược trương, tiêm truyền các dịch chứa ít điện giải (glucose) và cần tính toán chính xác.

+ Mất nước đẳng trương: thường do nôn, ỉa lỏng, mất máu, mất huyết tương (bỏng)... ở những trường hợp này người bệnh mất đồng thời cả nước và các chất điện giải. Tình trạng kéo dài sẽ dẫn đến trụy tim mạch, hạ huyết áp và nhiễm độc thần kinh.

+ Mất nước nhược trương: khi lượng điện giải mất nhiều hơn mất nước, làm cho dịch cơ thể thành nhược trương, mà hậu quả là nước ngoại bào xâm nhập vào tế bào, gây phù tế bào với các triệu chứng khá đặc trưng (xem phần dưới), đó là các trường hợp: suy thận trường diễn, bệnh addison. Hoặc còn do sai lầm trong điều trị như mất mồ hôi nhiều mà chỉ bù bằng nước không kèm muối, tiếp nước (glucoza) có quá ít điện giải cho người mất nước đẳng trương, rửa dạ dày quá lâu bằng dịch nhược trương. Hậu quả sẽ là Na^+ ngoại bào giảm, nước gian bào vào tế bào, màng tế bào sẽ để K^+ thoát ra ngoài.

- Dựa vào khu vực bị mất nước có thể chia ra:

+ Mất nước ngoại bào: gặp trong đa số các trường hợp vì khu vực ngoại bào trực tiếp trao đổi nước với môi trường. Triệu chứng nổi bật là giảm khối lượng tuần hoàn. Giảm 1/3 là nguy hiểm, giảm 2/3 thường dẫn đến tử vong. Huyết áp giảm có thể đưa đến trụy tim mạch, do đó giảm hoặc ngừng bài tiết ở thận. Tổn thương, hoại tử ống thận do kém nuôi dưỡng, do thiếu oxy vì vậy tích đọng lại các chất đào thải và các acid, gây nhiễm độc. Lưu lượng tuần hoàn giảm gây thiếu oxy, chuyển hoá yếm khí sinh ra nhiều sản phẩm acid, gan giảm chức năng chống độc, não thiếu oxy và dẫn đến nhiễm độc thần kinh.

+ Mất nước nội bào: Nước trong tế bào bị kéo ra ngoài do tình trạng ưu trương ngoại bào (khi ứ muối hoặc khi mất nước ưu trương ở ngoại bào). Tình trạng này gặp khi bù không đủ nước trong sốt, trong mổ ống tiêu hoá, giảm chức năng thận làm giữ lại Na^+, ưu năng thượng thận gây tăng aldosteron, đái nhạt... Tùy mức độ biểu hiện bằng các dấu hiệu:

Khát: khi mất 2,5% dịch nội bào.

Mệt mỏi, khô miệng, thiểu niệu khi mất 4-7%.

Buồn ngủ, chuột rút, ảo giác, tăng thân nhiệt, mê man khi mất 7-14%.

http://tieulun.hopto.org

b) Một số trường hợp mất nước:

- Mất nước do mồ hôi: Lượng mồ hôi thay đổi rất lớn, giao động từ 0,2-1lít/24 giờ, nó phụ thuộc vào thời tiết, điều kiện lao động và cường độ lao động. Nói chung, mồ hôi có tính chất nhược trương, nhưng nồng độ điện giải cũng rất dao động, trong đó Na^+: 10-80mEq, Cl^-: 5-65mEq, tùy thuộc vào sự thích nghi, rèn luyện. Trong những trường hợp đặc biệt, ví dụ lao động nặng trong điều kiện nóng, độ ẩm cao và ít thông khí, mồ hôi có thể mất 3-4lít/giờ. Sự bù đắp nước trong mất mồ hôi thường dễ dàng (uống), nhưng khi mất 5lít mồ hôi trở lên, thì dù cơ thể đã thích nghi nhưng lượng muối mất đi cũng đáng kể, cho nên ngoài nước vẫn phải bù đắp thêm muối. Nếu chỉ bù riêng nước sẽ gây tình trạng nhược trương trong cơ thể.

Lâm sàng sẽ thấy bệnh nhân có những biểu hiện mà bản chất của nó là do tình trạng gian bào nhược trương dẫn đến nước vào tế bào gây rối loạn chuyển hoá, tổn thương tế bào, giống như khi ngộ độc nước: mau mệt mỏi, vã nhiều mồ hôi, uể oải, nhức đầu, buồn nôn, tim đập nhanh, lú lẫn...

- Mất nước trong sốt: Khi sốt, thân nhiệt tăng, quá trình chuyển hoá các chất, chuyển hoá năng lượng tăng, hoạt động các cơ quan tăng, dẫn đến nhu cầu oxy tăng, lượng CO_2 cần đào thải tăng. Do vậy bệnh nhân phải tăng thở. Nhiệt độ tăng làm độ bão hoà hơi nước trong hơi thở cũng tăng. Khi sốt lượng nước mất theo hơi thở có thể gấp 10 lần bình thường (cơn sốt 40^0C kéo dài 4 giờ có thể làm mất 5-7lít nước). Cuối cơn sốt, người bệnh có thể vã 1-3 lít mồ hôi (nhược trương). Như vậy trong sốt, mất nước chủ yếu theo đường hô hấp và sau là mồ hôi. Sốt gây tình trạng mất nước ưu trương.

- Mất nước do nôn: trong nôn bệnh nhân bị mất nước và muối nhưng khó bù lại bằng đường uống. Khi đó, đặc biệt ở phụ nữ có thai và trẻ nhỏ do quá trình chuyển hoá mạnh nên dễ dẫn đến những rối loạn nghiêm trọng.

Ta có thể gặp nôn nhiều như khi có tắc hạ vị, bệnh nhân nôn nhiều gây mất nước và acid clohydric, cho nên lúc đầu có nhiễm kiềm. Khác một chút, khi tắc ở tá tràng sẽ nôn ra dịch ruột kiềm, gây nhiễm acid ngay. Nhưng dù nôn do tắc hạ vị hay ruột non, bệnh nhân nôn nhiều sẽ không ăn, uống được, không hấp thu được đều dẫn đến rối loạn chuyển hoá, sinh nhiều sản phẩm toan. Nôn nhiều gây mất nước, gây rối loạn huyết động học, khối lượng tuần hoàn giảm, máu cô, huyết áp giảm, máu qua thận ít, thận kém đào thải. Cuối cùng dẫn đến tình trạng nhiễm độc, nhiễm toan nặng, nếu không kịp thời được xử lý.

- Mất nước do thận: gặp trong đái nhạt, việc bù khối lượng nước và điện giải tương đối dễ dàng, ít gây rối loạn về chuyển hoá, điện giải và thăng bằng acid-base.

- Mất nước do ỉa lỏng: Khi bị ỉa lỏng cơ thể mất nước nhanh, nhiều qua phân. Để đánh giá mức độ mất nước, người ta cân bệnh nhân, nếu mất từ 5% trọng lượng cơ thể trở đi là bắt đầu có biểu hiện rối loạn. Nếu một người nặng 60kg bị mất trên 8 lít nước thì rất nguy hiểm. Ở trẻ nhỏ người ta tính theo kilogam cân nặng. Mức độ sẽ nặng dần khi trẻ bị mất từ 25-100g/kg hoặc hơn.

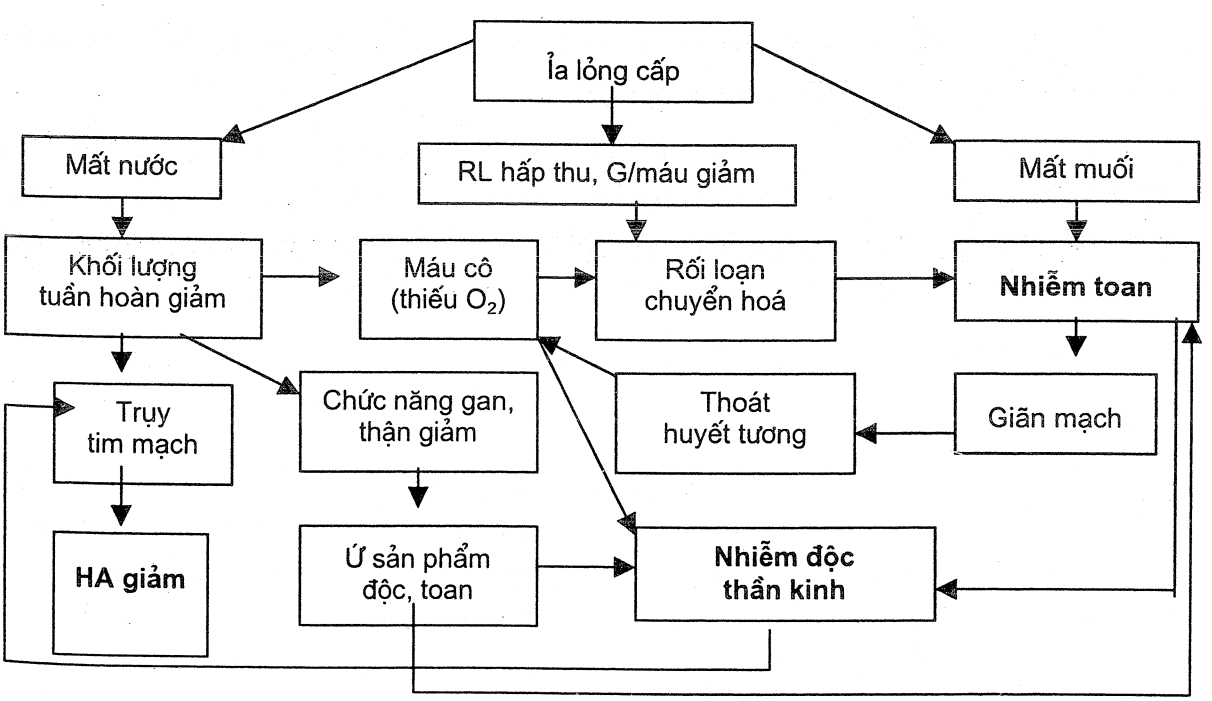
http://tieulun.hopto.org

Để hiểu rõ những diễn biến, rối loạn xảy ra trong ỉa lỏng chúng ta hãy xem xét hoạt động bình thường của đường tiêu hoá. Ống tiêu hoá là nơi vận chuyển nước và điện giải mạnh. Mỗi ngày có tới 8 lít nước được tiết ra, kèm theo nhiều chất điện giải, không kể lượng nước ăn và uống vào. Sau đây là bảng tóm tắt các dịch tiết trong ống tiêu hoá.

Dịch thể	ml/ngày	Na^+ (mEq)	Cl^- (mEq)	HCO_3^-(mEq)
Nước bọt	1500	10-40	10-30	10
Dịch dạ dày	2500	20	150	0
Dịch tụy	700	140	40	110
Dịch ruột	3000	140	60-110	38-80
Mật	500	140	110	40

Các dịch tiêu hoá này hầu hết là đẳng trương (trừ nước bọt) sẽ được hấp thu lại, cùng với lượng nước ăn, uống hàng ngày (2-3 lít) cũng hấp thu hết. Khi cần thiết, ống tiêu hoá có thể hấp thu tới 25-30lít nước mỗi ngày (trong bệnh đái nhạt). Nói chung một cơ thể bình thường có thể hấp thu 3 lít/giờ, trong một số trạng thái bệnh lý, đoạn ruột cuối đang có hiện tượng tăng tiết hoặc liệt, chướng nhưng đoạn trên vẫn hấp thu bình thường. Đó là cơ sở của việc dùng oresol trong điều trị ỉa chảy.

Khi ruột bị viêm hoặc ngộ độc ống tiêu hoá có tình trạng tăng tiết, có thể "tiết phản ứng" tới 30-40 lít/ngày. Bởi vậy mất nước do ỉa lỏng cấp thường nhiều và cấp diễn, nhanh chóng dẫn đến những biến loạn sớm và nặng. Nếu không được xử lý sớm và đúng thì vòng xoắn bệnh lý sẽ nhanh chóng hình thành :



Sơ đồ vòng xoắn bệnh lý trong tiêu lỏng cấp

http://tieulun.hopto.org

Trong ỉa lỏng những rối loạn quan trọng xuất hiện là:

+ Rối loạn huyết động học do mất nước nhiều làm khối lượng tuần hoàn giảm, huyết áp giảm.

+ Nhiễm toan nặng do trụy tim mạch làm thiếu O_2, cùng với rối loạn hấp thu làm rối loạn chuyển hoá, nhiễm toan. Trụy tim mạch làm máu qua gan, thận giảm dẫn đến ứ sản phẩm độc, sản phẩm toan. Thêm vào đó là tình trạng mất dịch kiềm : dịch mật, tụy, ruột làm nhiễm toan nặng thêm.

+ Nhiễm độc thần kinh do tình trạng thiếu oxy, nhiễm độc, nhiễm toan. Thần kinh bị nhiễm độc sẽ tác động trở lại tuần hoàn, hô hấp, chuyển hoá ...và hình thành vòng xoắn bệnh lý, bệnh càng nặng, nếu không có sự can thiệp kịp thời.

Những biểu hiện đặc trưng của mất nước, trụy tim mạch, nhiễm toan và nhiễm độc thần kinh có thể thấy đó là:

+ HA giảm, mạch nhanh, nhỏ; khát , đái ít, thân nhiệt tăng.

+ Tăng thở, thở nhanh, sâu; dạ dày tăng co bóp, dịch dạ dày tăng toan, nôn.

+ Vật vã, buồn ngủ, hôn mê.

c) Đặc điểm mất nước ở trẻ em:

Ở trẻ nhỏ khi bị mất nước rất dễ đưa đến nặng do đặc điểm :

- Chuyển hoá ở trẻ nhỏ cao hơn người lớn, do vậy nước mất qua hô hấp, da cao hơn người lớn (tính cho 1kg trọng lượng)

- Thận cô đặc nước tiểu kém, vì thế để thải đủ chất cặn bã trẻ phải tiết nhiều nước tiểu hơn (tính theo cân nặng).

Chính vì thế mà lượng nước xuất, nhập hàng ngày của trẻ cao hơn người lớn. Ví dụ một trẻ đang bú, lượng nước ngoại bào là 1400 ml, hàng ngày lượng nước xuất, nhập là 700ml tức 50% lượng nước ngoại bào (so với người lớn 16%). Vì vậy mất nước ở trẻ em, nhất là do ỉa lỏng dễ đưa đến rối loạn nghiêm trọng.

6.1.2. Tích nước

a) Ngộ độc nước:

Rất hiếm xảy ra bởi vì khả năng của thận có thể đào thải nước quá khả năng hấp thu của tiêu hóa. Chỉ xảy ra trong lâm sàng khi truyền quá nhiều dịch thể cho bệnh nhân mê man mất nước. Nếu xảy ra ở người tỉnh thì có buồn nôn, nhức đầu, mệt mỏi trí não, lẫm lẫn. Ngộ độc nước trong thực nghiệm, (thắt niệu quản và truyền một lượng nước lớn hoặc kích thích trung tâm khát) thì gây co giật, mê man và vật thí nghiệm sẽ chết. Dịch thể truyền vào gây trạng thái nhược trương ngoài gian bào và nước sẽ vào trong tế bào gây tổn thương tế bào.

http://tieulun.hopto.org

b) Phù, thũng:

Phù là tình trạng tích nước quá mức bình thường trong khoảng gian bào, còn thũng là khi có nước tích trong các hốc tự nhiên (màng phổi, màng tim, hố bụng...).

- Các cơ chế gây phù

+ Tăng áp lực thuỷ tĩnh làm cho nước bị đẩy ra khỏi lòng mạch nhiều hơn lượng nước trở về do áp lực thẩm thấu keo của protein. Cơ chế này có vai trò quan trọng trong : phù do suy tim phải (phù toàn thân, vùng thấp), suy tim trái (phù phổi), chèn ép tĩnh mạch (viêm tắc, có thai), báng nước (cản trở hệ tĩnh mạch cửa, xơ gan), phù đáy mắt (trong cao huyết áp), đứng lâu (ứ trệ chi dưới), thắt garô.

+ Giảm áp lực thẩm thấu keo huyết tương: áp lực thẩm thấu keo do protein chi phối, trong đó riêng vai trò của albumin là 80%. Khi áp lực này giảm, nước trong mạch bị áp lực thủy tĩnh đẩy ra nhiều gây ra phù. Cơ chế này gặp ở mọi loại phù có giảm protein huyết tương, có thể kể: phù do suy dinh dưỡng, suy gan, xơ gan, thận nhiễm mỡ (đào thải nhiều protein), suy kiệt (ung thư, bỏng...).

+ Tăng tính thấm mạch (với protein): protein thoát qua vách mạch ra ngoài gian bào, làm áp lực thẩm thấu keo 2 bên triệt tiêu lẫn nhau, do đó áp lực thuỷ tĩnh tự do đẩy nước ra. Cơ chế này tham gia trong các loại phù: do dị ứng (xuất hiện các chất gây tăng tính thấm thành mạch), do côn trùng đốt, trong viêm, trong phù phổi (do hít phải hơi ngạt chiến tranh), thực nghiệm tiêm nitrat bạc vào tĩnh mạch, trong các trường hợp thiếu oxy hoặc ngộ độc...

+ Tăng áp lực thẩm thấu: Gây ưu trương, do đó giữ nước. Cơ quan đào thải muối chủ yếu là thận, với sự điều hoà của aldosteron, bởi vậy loại phù này hay gặp trong: viêm cầu thận, suy thận mãn (và cấp), hội chứng Cohn (tăng tiết aldosteron).

+ Tắc mạch bạch huyết: Lượng nước ra khỏi mao mạch trở về bằng đường bạch huyết không đáng kể, vì vậy nếu ứ tắc gây phù thì có đặc điểm sau: phù chậm chạp, tổ chức xơ kịp phát triển nếu phù kéo dài, gặp trong: viêm bạch mạch kéo dài, tắc ống bạch huyết, bệnh do giun chỉ... gây phù ở địa phương.

+ Mật độ mô: làm cho phù biểu hiện sớm hay muộn, rõ rệt hay không, giúp ta phát hiện phù thuận lợi hơn.

Như vậy, bản thân mật độ tổ chức không tham gia cơ chế gây phù.

- Các loại phù

+ Phù toàn thân: Có tăng thể tích nước và đậm độ muối (chủ yếu là Na^+) trong cơ thể. Những cơ chế tham gia trong phù toàn thân là: tăng áp lực thuỷ tĩnh chung

http://tieulun.hopto.org

trong suy tim phải; giảm áp lực keo trong suy dinh dưỡng, bệnh gan, nhiễm mỡ thận; tăng áp lực thẩm thấu chung trong viêm thận...

+ Phù cục bộ: Không có tăng tuyệt đối thể tích nước trong cơ thể, mà chỉ có sự phân bố lại nước. Phù cục bộ do những cơ chế cục bộ gây ra: dị ứng, côn trùng đốt, viêm (tăng tính thấm cục bộ) chân voi, viêm bạch mạch (tắc bạch mạch cục bộ), phồng tĩnh mạch, thắt garô, phù phổi, phù chi dưới khi có thai (tăng áp lực thủy tĩnh cục bộ...).

+ Phù ngoại bào: các loại phù đã phân tích ở trên.

+ Phù nội bào: xảy ra khi mất nhiều Na^+, ứ nước ngoại bào, thiếu O_2, rối loạn chuyển hoá ...đưa đến nhược trương ngoại bào, nước di chuyển vào tế bào, gặp trong suy thượng thận, bệnh addison, bù nước nhược trương trong khi mất điện giải đáng kể, tăng nước nội sinh do chuyển hoá mạnh (sốt)... Biểu hiện bằng rối loạn tiêu hoá: chán ăn, nôn, mồ hôi (làm mất thêm điện giải vì vậy cần cho đủ NaCl để cắt vòng xoắn) và rối loạn thần kinh: mệt mỏi, uể oải, chuột rút, đau bắp thịt, co giật, mê man...

Trên thực tế, một loại phù gặp trong lâm sàng, thường có một (vài) cơ chế chính và những cơ chế phụ tham gia. ví dụ:

Phù gan: do giảm áp lực thẩm thấu keo, do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, ngoài ra còn do giảm huỷ hormon, tăng tiết aldosteron, tăng thấm mạch.

Phù tim: Ngoài cơ chế tăng áp lực thuỷ tĩnh, còn cơ chế tiết aldosteron, giảm bài tiết thận, tăng thấm mạch (do thiếu oxy và nhiễm toan).

Phù viêm: Do tăng áp lực thuỷ tĩnh (giai đoạn sung huyết), do tăng thấm mạch (giai đoạn hoá chất trung gian) và do tăng thẩm thấu.

Phù phổi: Do tăng áp lực thuỷ tĩnh, tăng tính thấm, cường phế vị...

6.2. RỐI LOẠN CÂN BẰNG ĐIỆN GIẢI

6.2.1. Cân bằng Natri (Na^+)

Na^+ là ion chủ yếu của khu vực ngoại bào (140mEq/l, gấp 7 lần nội bào), nó liên quan chặt chẽ với các ion Cl^- và HCO_3^-. Nó có vai trò quan trọng duy trì cân bằng thẩm thấu. Yêu cầu hàng ngày của cơ thể là khoảng 5-10g NaCl cho người lớn. Chuyển hoá Natri chịu sự điều hoà của hormon thượng thận.

http://tieulun.hopto.org

- Giảm Natri huyết tương:

Thường là do mất Natri qua đường tiêu hoá, nước tiểu và mồ hôi, còn chế độ ăn thiếu Na^+ thường không đủ gây nên rối loạn, bởi vì thận có đủ khả năng tái hấp thu Na^+ bù cho chỗ thiếu. Nguyên nhân tiêu hoá là do nôn, lỗ dò, hút dịch trong tắc ruột và thường nhất là ỉa lỏng. Trong thiểu năng thượng thận (bệnh addison), dùng thuốc lợi niệu kéo dài, suy thận mãn cũng mất Natri qua nước tiểu.

Giảm Natri huyết gây nhược trương dịch gian bào, nước sẽ vào tế bào, giảm dự trữ kiềm, giảm khối lượng máu, giảm huyết áp có thể dẫn đến trụy tim mạch, làm thiểu niệu, gây suy thận và làm tăng urê huyết giả, bệnh nhân chán ăn. Có thể phù não, vỡ hồng cầu, K^+ có thể bị kéo ra khỏi tế bào, ảnh hưởng đến co bóp cơ (mệt mỏi), bải hoải, tim yếu...

- Tăng Natri huyết tương :

Ít thấy hơn, thường xảy ra với những bệnh nội tiết như khi có ưu năng thượng thận (bệnh Cushing), tiêm nhiều ACTH, cortison nhất là trong hội chứng Cohn (tăng tiết aldosteron tiên phát hay thứ phát do suy tim, suy gan hay suy thận), ăn nhiều muối NaCl.

Hậu quả: giữ nước, phù, tăng huyết áp mà cơ chế cho là do phồng nội mạc làm hẹp lòng mạch và tăng hoạt tính catecholamin. Còn có thể gây mất nước tế bào.

6.2.2. Cân bằng Kali (K^+)

Kali là ion chủ yếu trong khu vực tế bào, nhưng bên ngoài tế bào nó cũng giữ một vai trò quan trọng trong việc duy trì tính chịu kích thích của sợi cơ, nhất là cơ tim.

Mỗi ngày cơ thể cần 4-5g. Tổng lượng trong cơ thể khoảng 4000mEq, cơ chiếm 2700mEq, xương chiếm 220mEq. Dịch nội bào có nồng độ K^+ rất cao (110-150mEq/lít), dịch ngoại bào chỉ có 4-5mEq/lít. Cân bằng K^+ liên quan chặt chẽ với Na^+, ở huyết tương cũng như ở thận. Chẳng hạn nếu thừa K^+ thì thận tăng cường thải Na^+, nếu thận hấp thu Na^+ thì lại tăng thải K^+.

- Giảm Kali huyết tương.

Những nguyên nhân gây giảm K^+ huyết có thể là:

+ Do ăn thiếu.

+ Do mất theo các dịch (dịch nôn, ỉa lỏng chứa lượng K^+ gấp đôi huyết tương), dùng thuốc tẩy ruột kéo dài.

+ Do thận: trong viêm thận mãn, dùng nhiều thuốc lợi tiểu, tăng tiết aldosteron, điều trị kéo dài bằng hormon thượng thận.

http://tieulun.hopto.org

Hậu quả của giảm Kali huyết là khi Kali giảm dưới 3,5mEq sẽ sinh mỏi cơ, yếu cơ, mất phản xạ gân, giảm nhu động ống tiêu hoá (chán ăn, khó tiêu) có thể liệt ruột, giảm huyết áp tâm trương tim nhanh (ngựa phi), kéo dài sóng QT và hạ thấp biên độ T.

- Tăng Kali huyết tương.

Tăng kali huyết gặp khi:

+ Ăn nhiều, uống nhiều muối Kali.

+ Giảm tiết ở thận: Suy thận nặng, nước tiểu dưới 500ml, bệnh thiểu năng thượng thận addison.

+ Từ tế bào ra: Trong nhiễm toan, trong hủy hoại tế bào (dung huyết, nhiễm xạ, hoạt hoá bổ thể...).

Hậu quả: rất nguy hiểm, tim chậm, nhẹ, rung thất, sóng T cao và nhọn, sóng QRS kéo dài, có thể ngừng tim.

6.2.3. Cân bằng Calci (Ca^{++})

Cơ thể có khoảng 1kg , trong đó 98% ở xương dưới dạng muối phosphat không tan, ở máu chỉ có 9-11mg%, trong đó một nửa dưới dạng ion hoá là có vai trò sinh lý quan trọng.

- Giảm Calci huyết tương.

Gặp trong:

+ Suy cận giáp trạng, trong tiết calcitonin.

+ Kém hấp thu ở ruột: ăn thiếu, thiếu vitamin D

+ Vào xương: khi nhiễm kiềm

Hậu quả: Nếu còn 5-7mg% sẽ gây co giật tự phát, nặng có thể ngừng hô hấp. Giảm nhẹ và kéo dài gây còi xương, rỗ xương

- Tăng Calci huyết tương.

Tăng Calci trong:

+ Cường tuyến cận giáp: Ca^{++} bị huy động mạnh từ xương ra, thải ở thận, có thể gây gãy xương.

+ Ngộ độc vitamin D, hoặc trong nhiễm toan (huy động từ xương ra), gây giảm dẫn truyền thần kinh cơ.

http://tieulun.hopto.org

6.2.4. Cân bằng Clo (Cl^-)

Trong cơ thể, tổng lượng Cl^- là 2400mEq (85mg), chủ yếu tồn tại ở dịch ngoại bào (130mEq/lít). Các rối loạn của Cl^- hay đi kèm Na^+ và nước.

Clo có vai trò trong điều hoà acid-base: khi cơ thể nhiễm toan, Clo sẽ vào hồng cầu, hoặc thải ra dạ dày.

- Thừa Clo sẽ làm tăng độ toan dịch vị, gây nôn (đào thải).

- Thiếu gây giảm độ toan dịch vị, gây khó tiêu.

6.2.5. Cân bằng HCO_3^-

HCO_3^- chủ yếu ở dịch ngoại bào (25-30 mEq/lít), ít hơn ở dịch nội bào (10mEq/lit). HCO_3^- có nguồn gốc từ CO_2 nên ít khi thiếu.

HCO_3^- thừa khi nhiễm toan hơi, có vai trò lớn trong điều hoà thăng bằng acid-base vì có thể đào thải lượng lớn qua phổi.

http://tieulun.hopto.org

RỐI LOẠN THĂNG BẰNG ACID-BASE

Mục tiêu :

1. Trình bày phân loại và cơ chế nhiễm acid.

2. Trình bày phân loại và cơ chế nhiễm kiềm.

3. Giải thích hậu quả lâm sàng và kết quả thăm dò của nhiễm acid.

1. Ý NGHĨA CỦA pH TRONG MÁU

Các phản ứng chuyển hoá xảy ra thường xuyên trong tế bào đòi hỏi một giới hạn pH thích hợp nhưng trong khi đó phần lớn các sản phẩm chuyển hoá lại có tính chất acid làm cho pH trong tế bào có xu hướng hạ xuống. Tế bào tự duy trì pH bằng cách:

- *Sử dụng* một loạt hệ thống đệm nội bào, nhằm trung hoà kịp thời các sản phẩm acid. Nhờ đó, các sản phẩm này thường tồn tại trong tế bào dưới dạng muối (lactat, axetat, pyruvat, cacbonat...).

- *Đào thải* các sản phẩm acid ra huyết tương (cacbonic, lactic, thể cetonic... nếu lượng acid này vượt quá khả năng đệm nội bào).

Tuy nhiên, nếu huyết tương tích lũy sản phẩm acid quá một giới hạn nào đó sẽ ngăn trở sự đào thải tiếp acid của tế bào. Độ pH của huyết tương luôn luôn có xu hướng bị biến động (chủ yếu là giảm, tức là *acid-hoá*), vì:

- *Thường xuyên nhận các sản phẩm acid* từ tế bào (tổng lượng ion H^+ tạo thành trong quá trình chuyển hoá có thể lên đến khoảng 100mEq/24h) và nhận các chất acid, base từ thức ăn, thuốc...

- Nhận các chất acid, base từ thức ăn, thuốc...

- *Trao đổi acid và base* với ống tiêu hoá trong quá trình tiết dịch dạ dày (acid), dịch tụy (kiềm)...

Bởi vậy, ở huyết tương cũng liên tục diễn ra các quá trình điều hoà pH, là tiền đề quan trọng để duy trì hằng định pH trong tế bào và toàn cơ thể.

Huyết tương giữ hằng định pH ở 7,4 ± 0,05 bằng cách:

- Sử dụng một loạt các hệ thống đệm;

- Đào thải acid bay hơi (CO_2) qua phổi;

- Đào thải các acid không bay hơi qua thận.

2. CÁC CƠ CHẾ ĐIỀU HOÀ pH CỦA MÁU

2.1. VAI TRÒ CỦA CÁC HỆ THỐNG ĐỆM

2.1.1. Các hệ thống đệm

Một hệ thống đệm trong huyết tương hoặc tế bào gồm có 2 cấu phần. Đó là:

http://tieulun.hopto.org

- Một acid yếu: ví dụ: acid cacbonic (H_2CO_3), acid monosodicphosphoric (NaH_2PO_4)... Ngoài ra, protein trong môi trường cũng có thể hiện tính acid yếu của nó (ký hiệu H-proteinat), cũng như vậy là hemoglobin và oxy hemoglobin (ký hiệu H-Hb và H-HbO_2)...

- Muối của acid trên với một kiềm mạnh, ví dụ Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, NH_4^+. Trong thực tế, ở huyết tương thì Na^+ có nồng độ cao nhất, vì vậy nó tham gia chủ yếu vào các hệ thống đệm, còn trong tế bào là K^+. Các cation khác chỉ có một vai trò không đáng kể.

Các hệ thống đệm:

Trong huyết tương:

$\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ $\frac{NaH_2PO_4}{Na_2HPO_4}$ $\frac{\text{H-proteinat}}{\text{Na-proteinat}}$

Trong tế bào:

$\frac{K_2CO_3}{KHCO_3}$ $\frac{KH_2PO_4}{K_2HPO_4}$ $\frac{\text{H-proteinat}}{\text{K-proteinat}}$ $\frac{\text{H-Hb}}{\text{K-Hb}}$ $\frac{\text{H-}HbO_2}{\text{K-}HbO_2}$

Trong huyết tương, quan trọng nhất là hệ đệm bicacbonat và được xem là hệ đệm đại diện cho các hệ đệm ở huyết tương.

Trong tế bào, cation phosphat giàu gấp 70 lần ở huyết tương còn protein cũng gấp 4 lần, vì vậy ở đó hệ đệm phosphat và hệ đệm protein rất quan trọng. Trong hồng cầu, các hệ đệm Hb có vai trò quan trọng nhất.

2.1.2. Hoạt động của hệ đệm

- Acid (tử số) của hệ đệm tham gia trung hoà các chất kiềm nếu chúng xuất hiện trong cơ thể, còn muối base (mẫu số) tham gia trung hoà các acid nếu chúng xuất hiện.

- Ví dụ, hệ đệm $H_2CO_3/NaHCO_3$ của huyết tương hoạt động như sau: khi tế bào đào thải ra acid lactic, muối base của hệ thống đệm sẽ tham gia phản ứng trung hoà làm cho acid lactic (tương đối mạnh) biến thành muối lactat (trung tính) và xuất hiện acid của hệ thống đệm, tức acid cacbonic (yếu):

$$CH_3\text{-}CHOH\text{-}COOH + NaHCO_3 \rightarrow CH_3\text{-}CHOH\text{-}COONa + H_2CO_3$$

Như vậy, sau phản ứng đệm, một acid mạnh (lactic) bị trung hoà đi, thay vào đó là một acid yếu hơn (cacbonic), nhờ đó pH của huyết tương chỉ giảm ít. Cũng tương tự, nếu một chất kiềm xuất hiện trong máu, nó sẽ bị acid (H_2CO_3) của hệ thống đệm trung hoà, đồng thời thay vào đó là một muối kiềm yếu ($NaHCO_3$), khiến pH ít bị tăng.

2.1.3. Tính chất của các hệ thống đệm

- Khi hệ thống đệm có lượng acid (tử số) bằng lượng muối kiềm (mẫu số) thì hiệu suất đệm của nó cao nhất (tỷ lệ 1/1).

http://tieulun.hopto.org

- Tỷ lệ giữa acid và muối kiềm của hệ thống đệm quyết định pH mà nó duy trì. Để duy trì pH của huyết tương luôn luôn bằng 7,4 (hơi kiềm) thì trong hệ thống đệm muối kiềm phải nhiều hơn acid. Do đó, ở huyết tương, hệ đệm $H_2CO_3/NaHCO_3$ phải có tỷ lệ 1/20 (nếu quy cả H_2CO_3 lẫn $NaHCO_3$ *ra thể tích*) còn hệ đệm phosphat NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 phải có tỷ lệ 1/4. Như vậy, nói chung hiệu suất của các hệ đệm cơ thể là không lớn, muốn đệm có hiệu quả chỉ còn bằng cách tăng lượng acid và lượng muối kiềm lên, tức tăng dung lượng đệm.

- Lượng tuyệt đối của acid và muối kiềm trong hệ thống đệm nói lên dung lượng đệm của hệ thống đó.

- Tổng số muối kiềm của các hệ thống đệm trong máu được gọi là *dự trữ kiềm* của máu, nó nói lên khả năng (dung lượng) trung hoà acid của chúng.

- *Hệ bicacbonat* của huyết tương có hiệu suất thấp nhưng bù lại nó có dung lượng lớn nhất trong huyết tương (vì anion HCO_3^- tới 28mEq, chỉ thua Cl^-). Ưu điểm đặc biệt của hệ này là H_2CO_3 có thể phân ly để tạo ra CO_2, đào thải ở phổi. Nhờ vậy, sau mỗi phản ứng đệm nó nhanh chóng lập lại được tỷ lệ 1/20 vừa bị phá vỡ. Nhờ dung lượng lớn, nên mẫu số $NaHCO_3$ của nó trên thực tế được xem như đại diện cho "dự trữ kiềm" của máu.

- *Hệ phosphat* NaH_2PO_4/Na_2HPO_4 có hiệu suất khá hơn nhưng dung lượng ở huyết tương không cao (2mEq) nên ít quan trọng. Trong tế bào thì nó là một hệ đệm chính vì dung lượng lớn (140mEq), nhất là ở tế bào ống thận.

- *Hệ proteinat*: ở môi trường acid, protein thể hiện tính kiềm yếu và ngược lại. Vì vậy, chúng cũng có vai trò đệm nhưng yếu, bù lại chúng có số lượng khá trong huyết tương (16mEq) và nhất là trong tế bào (65mEq), nên nó cũng có vai trò đệm đáng kể.

Hệ đệm H-Hb/K-Hb và $H\text{-}HbO_2/K\text{-}HbO_2$ của hồng cầu có dung lượng rất lớn, nên có vai trò quan trọng nhất trong đào thải acid cacbonic.

2.2. VAI TRÒ CỦA HÔ HẤP

Lượng acid cacbonic do tế bào sinh ra hàng ngày tới 800-900g cùng với acid cacbonic sinh ra do phản ứng đệm sẽ được hệ thống đệm Hb của hồng cầu làm trung hoà và đem thải ở phổi. Cơ chế kết hợp và phân ly của CO_2 với Hb dựa vào tính chất acid mạnh yếu khác nhau của HHb, H_2CO_3 và $HHbO_2$, trong đó HHb yếu hơn cả, rồi đến H_2CO_3 và mạnh nhất là $HHbO_2$. Do vậy, phản ứng đệm trong hồng cầu xảy ra như ở hình 1 (ở dưới).

2.2.1. Ở các mô

pH ở mô có xu hướng hạ thấp vì các sản phẩm đào thải từ tế bào. Sự có mặt của hồng cầu tạo ra sự kiềm hoá rất mạnh: $KHbO_2$ (kiềm mạnh) sẽ phân ly (do pH thấp) để tạo ra KHb và O_2 (vào tế bào). Cùng lúc CO_2 của huyết tương (do tế bào thải ra hoặc tạo ra từ phản ứng đệm) sẽ vào hồng cầu tạo ra H_2CO_3, kết hợp với KHb (nói

http://tieulun.hopto.org

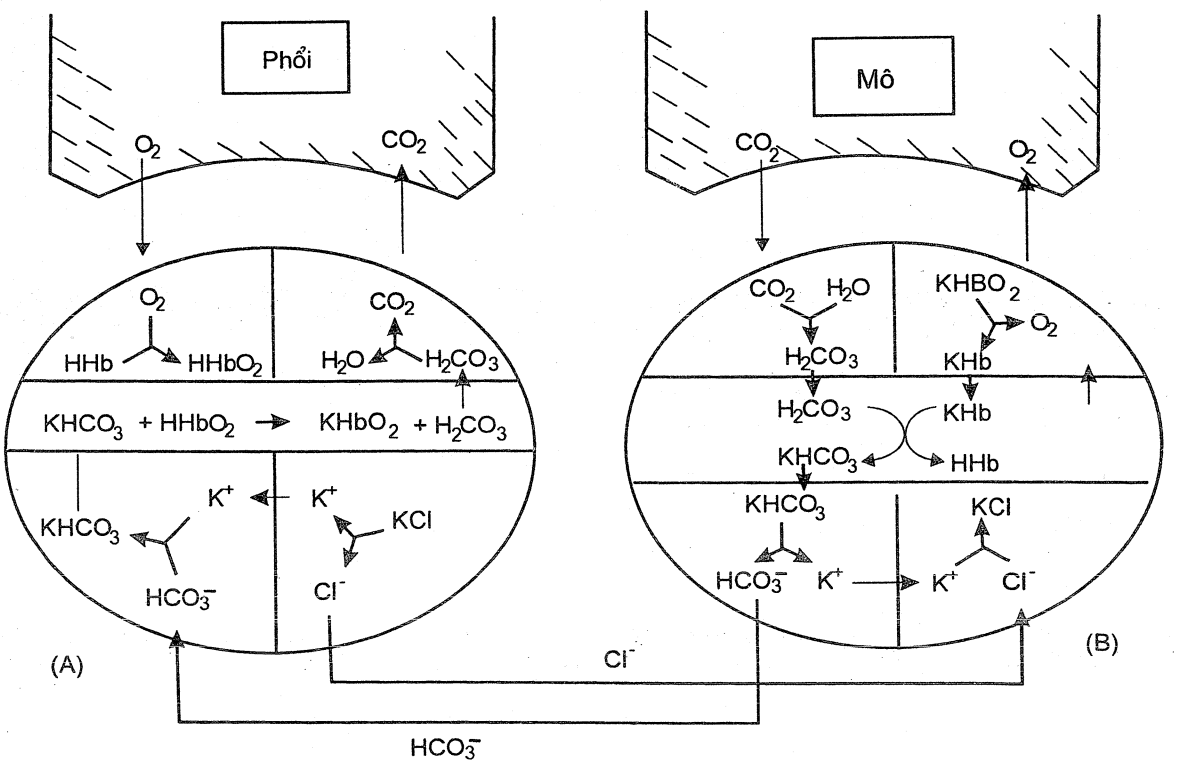
trên) để tạo HHb (acid yếu) và $KHCO_3$. $KHCO_3$ phân ly, cho HCO_3^- ra dịch kẽ mô (và huyết tương) kết hợp với Na^+ để tạo thành muối kiềm $NaHCO_3$, đồng thời đón nhận Cl^- vào hồng cầu (tạo ra KCl). Nhờ mất Cl^- và tạo thêm $NaHCO_3$ nên làm tăng pH ở dịch kẽ mô .

2.2.2. Ở phổi

Sự đào thải mạnh mẽ CO_2 làm pH ở đây có xu hướng tăng lên, nhưng được điều chỉnh bằng các phản ứng ngược lại:

- Oxy từ huyết tương vào hồng cầu, tạo ra acid mạnh $HHbO_2$, chất này đẩy H_2CO_3 ra khỏi muối của nó ($KHCO_3$) và phân ly thành CO_2 thải ra phổi

- Cl^- ra khỏi hồng cầu làm toan hoá huyết tương .



Hình 9.1.Trao đổi khí và ion của hồng cầu ở phổi (A) và ở mô (B)

2.2.3. Trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với CO_2

Khi cơ thể tích nhiều CO_2 sẽ làm pH giảm, chỉ cần pH giảm tới 7,33 là trung tâm hô hấp bị kích thích mạnh, tăng thông khí, nhờ vậy CO_2 được đào thải cho tới khi tỷ lệ H_2CO_3/ $NaHCO_3$ trở về giá trị 1/20. Ngược lại, khi H_2CO_3 giảm hoặc $NaHCO_3$ tăng, pH sẽ có xu hướng tăng (kiềm hoá) thì trung tâm hô hấp bị ức chế, thở chậm. CO_2 tích lại cho đến khi tỷ số nâng lên đến 1/20. Điều lưu ý, để đảm bảo đào thải CO_2 tốt thì hoạt động của trung tâm hô hấp, chức năng hệ tuần hoàn, hô hấp, số lượng và chất lượng Hb cũng phải tốt.

http://tieulun.hopto.org

2.3. VAI TRÒ CỦA THẬN

Tế bào ống thận có các đặc điểm phù hợp với việc đào thải acid, giải tỏa tận gốc tình trạng nhiễm acid cho cơ thể, đó là:

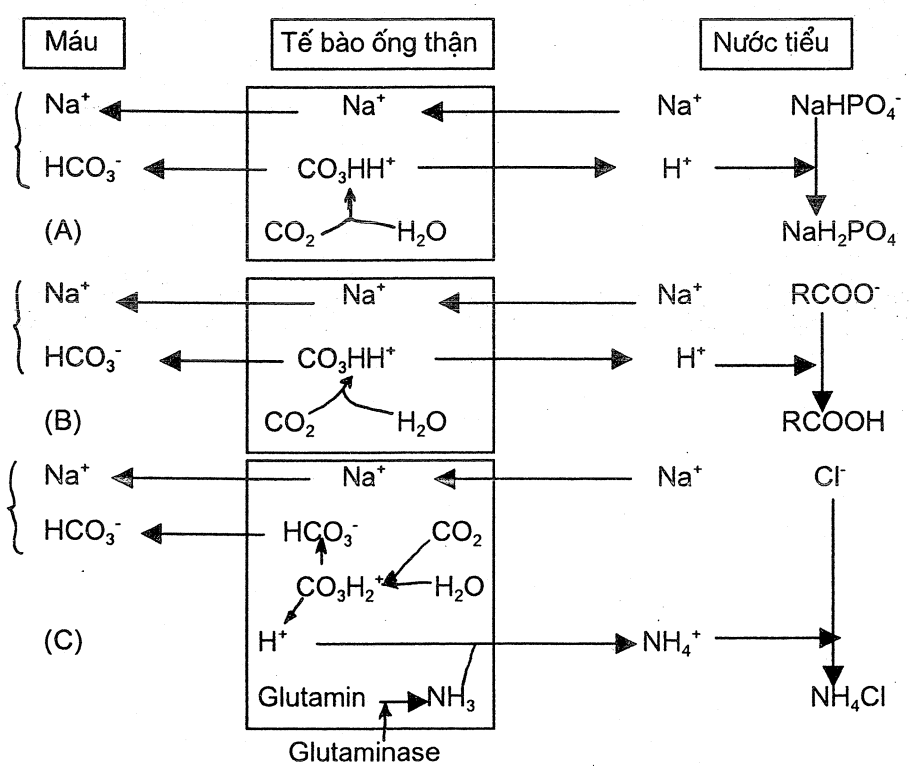
- Tế bào ống thận nằm giữa, một bên là lòng ống thận với các sản phẩm acid hay kiềm mà huyết tương đưa (qua cầu thận) tới đó và một bên là máu (trong mao mạch, xuyên qua tế bào ống thận), do đó có thể thực hiện sự trao đổi giữa hai bên. Nhiều đặc điểm của tế bào ống thận phù hợp với chức năng đào thải acid :

- Tế bào ống thận có nhiều enzym cacbonic anhydrase nên dễ dàng tạo ra H_2CO_3 và phân ly nó thành HCO_3^- và H^+.

- Tế bào ống thận chứa nhiều enzym glutaminase, tạo được các nhóm NH_4^+ từ glutamin; NH_4^+ có thể xem như một chất "kiềm hữu cơ" có khả năng trung hoà acid mà không cần tới Na^+, K^+. Nồng độ NH_4^+ trong nước tiểu nói lên khả năng đệm của thận .

- Tế bào ống thận chịu được pH thấp (mà không tế bào nào khác chịu nổi), tới 5,4 hoặc có khi tới 4,8. Nếu pH nước tiểu là 5,4 thì nồng độ acid $[H^+]$ ở đây gấp 100 lần ở huyết tương. Nhờ vậy, thận có khả năng tái hấp thu dự trữ kiềm cho cơ thể (hàng ngày qua cầu thận trên 5000 mEq nhưng chỉ đào thải 1-2 mEq), đào thải các muối (kết quả của phản ứng đệm) dưới dạng muối acid, thậm chí acid nguyên dạng. Trường hợp pH nước tiểu giảm dưới sức chịu đựng của tế bào ống thận, nó thích nghi bằng cách đào thải muối ammon trung tính (để khỏi mất natri của dự trữ kiềm).

Có thể nói thận có vai trò chủ yếu đào thải các acid cố định và phục hồi dự trữ kiềm.



Hình 9.2. Cơ chế hấp thu và tái tạo dự trữ kiềm ở thận và đào thải phosphatdiacid thay cho phosphatmonoacid (A), đào thải một acid hữu cơ (B), đào thải một acid mạnh (C).

http://tieulun.hopto.org

3. RỐI LOẠN CÂN BẰNG ACID-BASE

Khi có rối loạn giữa hai quá trình acid hoá và kiềm hoá cơ thể sẽ bị tình trạng nhiễm acid hoặc nhiễm kiềm.

3.1. NHIỄM ACID (NHIỄM TOAN)

Là tình trạng các acid thâm nhập vào huyết tương (từ tế bào hoặc từ ngoại môi), hoặc tình trạng huyết tương bị mất các muối kiềm (đào thải mạnh ở ruột, ở thận) làm cho pH có xu hướng giảm xuống.

Các hệ thống đệm sẽ phản ứng tức thì, sau đó là phản ứng ở phổi, thận để xóa bỏ các hậu quả do phản ứng đệm gây ra, qua đó triệt để loại trừ tình trạng nhiễm toan.

3.1.1. Phân loại nhiễm acid

a) Theo mức độ, ta chia ra:

- *Nhiễm acid còn bù*: Xảy ra khi các cơ chế bù (hệ đệm, phổi, thận) trung hoà và loại bỏ được acid, tỷ lệ của hệ đệm "đại diện" (H_2CO_3/$NaHCO_3$) vẫn duy trì được 1/20, do vậy *pH huyết tương chưa bị giảm.*

- *Nhiễm acid mất bù*: khi tỷ số 1/20 của hệ thống đệm bicarbonat không còn giữ được mà đã tăng lên, khiến *pH huyết tương thật sự giảm xuống.*

b) Theo nguồn gốc, ta chia ra :

- *Nhiễm acid hơi* (tức acid cacbonic : H_2CO_3), mà nguyên nhân chủ yếu là kém đào thải ở phổi, do vậy còn được gọi là nhiễm acid hô hấp.

Ở đây, H_2CO_3 ứ lại do kém đào thải (tăng nguyên phát) làm cho tử số hệ đệm bicacbonat tăng mạnh. Vì vậy, cơ thể chỉ còn cách tăng cường tạo ra $NaHCO_3$ (ở thận) để duy trì tỷ lệ 1/20. Cách này chỉ tạm thời, vì nếu H_2CO_3 cứ tiếp tục tích lũy lại (do phổi không thải nổi) thì sẽ đến lúc mẫu số ($NaHCO_3$) không tăng kịp. Ta chú ý rằng, cứ H_2CO_3 tích lại 1 thì $NaHCO_3$ phải tăng 20, mới làm pH không đổi. Bởi vậy, khi tỷ lệ 1/20 không còn duy trì được ta sẽ có nhiễm acid mất bù, tức pH bắt đầu giảm.

- *Nhiễm acid cố định*: Là sự tích lũy trong máu các acid (hoặc sự mất nhiều muối kiềm). Phản ứng của cơ thể là: dùng muối kiềm (mẫu số của các hệ đệm) ví dụ $NaHCO_3$ trung hoà acid. Phản ứng này làm hao hụt kiềm (sẽ được thận tái tạo lại) và tạo thêm H_2CO_3 (sẽ được phổi đào thải).

Đa số acid cố định là do rối loạn chuyển hoá mà ra, vì vậy loại nhiễm acid này còn được gọi là *nhiễm acid chuyển hoá.*

Nếu lượng acid thâm nhập quá lớn, sẽ có nhiễm acid mất bù.

c) Theo cơ chế ta chia ra :

- *Nhiễm acid sinh lý* : Gặp ở một vài trạng thái hoạt động của cơ thể (xem dưới) có kèm ứ đọng nhẹ acid (so với lúc bình thường) song tình trạng này nhanh

http://tieulun.hopto.org

chóng được giải quyết bởi hoạt động của các hệ thống đệm, phổi, thận và vẫn giữ được pH máu ổn định.

- *Nhiễm acid bệnh lý* : Gặp ở các tình trạng bệnh lý khác nhau (xem dưới) và tùy mức độ, có khi nguy hiểm tính mạng do lượng acid tạo ra quá khả năng trung hoà của các cơ chế đã nêu, làm cơ thể rơi vào tình trạng nhiễm acid nặng.

3.1.2. Một vài loại nhiễm acid thường gặp

a) Nhiễm acid hơi:

Acid cacbonic ứ đọng, làm tỷ số 1/20 của hệ đệm bicacbonat có xu hướng tăng lên, gặp trong :

- *Nhiễm acid hơi sinh lý*: Trong giấc ngủ, trung tâm hô hấp kém nhạy với CO_2 , khiến chất này tích lại và hơi tăng trong máu; hoặc trong lao động nặng, CO_2 tạo ra vượt quá khả năng đào thải (tạm thời). Nói chung, sự tích đọng chưa đến mức giảm pH (còn bù).

- Nhiễm acid hơi bệnh lý:

+ Trong gây mê sâu, ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ: trung tâm hô hấp bị ức chế nặng nề, không còn nhạy với CO_2 như lúc tỉnh để kịp thời đào thải.

+ Các bệnh tuần hoàn làm kém vận chuyển máu đến phổi (ứ máu ở hệ tĩnh mạch chung). Biểu hiện rõ nhất là có dấu hiệu tím tái. Ví dụ trong suy tim toàn bộ, suy tim phải, tứ chứng Fallot...

+ Các bệnh gây tăng khí cặn ở phổi, do đó cản trở sự khuếch tán của CO_2 từ máu ra : Chướng phế nang, xơ phổi, lao xơ, suy tim trái, hen...

+ Các bệnh của đường dẫn khí, làm cản trở sự lưu thông của không khí thở: viêm phế quản, dị vật, phù thanh quản, hen suyễn và nặng hơn là ngạt (phù phổi cấp, tắc thanh quản do bạch hầu, chết đuối, thở trong môi trường kín...)

+ Viêm phổi thùy: người bệnh có điểm đau không dám thở mạnh, ổ viêm xuất tiết làm thùy phổi đông đặc, phản ứng viêm làm vùng xung quanh phù nề, kém thông khí. Máu qua ổ viêm không đào thải được CO_2 (mà còn nhận thêm) đưa về tim trái.

+ Phế quản phế viêm ở trẻ em: ổ viêm rải rác ở phổi và cả các phế quản, hạn chế sự trao đổi khí, phản ứng viêm lan ra cả vùng lành, gây xuất tiết, co thắt phế quản và kém đàn hồi phế nang không khí cặn tích đọng, phản ứng sốt làm người bệnh tạo ra nhiều CO_2... Do vậy trẻ rất mau nhiễm acid hơi, biểu hiện bằng tím tái nặng...

Hậu quả : thận tăng hấp thu dự trữ kiềm, tăng đào thải Cl^-, hồng cầu thu nhận Clo (phồng lên).

Về lâm sàng sẽ là dễ nhận thấy nếu nhiễm acid quá nặng, người bệnh đang ở tình trạng cấp cứu: cơn hen, ngạt, phù phổi, suy hô hấp cấp... Khó hơn, nếu nhiễm acid nhẹ nhưng nói chung trong nhiễm acid hơi, bệnh nhân có tình trạng kém đào thải CO_2 (thường kết hợp với thiếu oxy), biểu hiện khó thở, trung tâm hô hấp bị kích thích (gây cảm giác khó thở), đồng thời tím tái (tùy mức độ thiếu oxy). Tuy vậy cần dựa vào xét nghiệm để đánh giá mức độ.

http://tieulun.hopto.org

b) Nhiễm acid cố định:

Do nhiễm acid nội sinh hoặc acid từ ngoại môi (thuốc, truyền dịch), hoặc do không đào thải được acid, hoặc mất nhiều muối kiềm. Gặp trong :

- Nhiễm acid cố định sinh lý :

+ Trong lao động nặng, do có một phần glucid chuyển hoá yếm khí nên acid lactic tạm thời tăng trong máu. Ví dụ, sau khi chạy tốc lực vài trăm mét, các tế bào có thể đưa vào máu 50g acid lactic.

+ Trong cơn đói (xa bữa ăn), sự huy động mỡ có thể làm gan đưa vào máu 40g acid thuộc thể cetonic.

- Nhiễm acid cố định bệnh lý :

+ Gặp trong các bệnh có chuyển hoá yếm khí. Ví dụ, các bệnh tim mạch và hô hấp làm cơ thể thiếu oxy. Như vậy, ở đây vừa nhiễm acid hơi (do kém đào thải CO_2, vừa nhiễm acid cố định (chuyển hoá). Các bệnh có tăng cường chuyển hoá, mà lượng oxy cung cấp không đủ, có thể kể: sốt, viêm lớn, nhiễm khuẩn.

+ Tiểu đường do tụy: mỡ bị chuyển hoá mạnh, nhưng không vào được vòng Krebs mà biến thành thể cetonic, gây nhiễm acid nặng. Đây là cơ chế chính đưa tới hôn mê trong bệnh tiểu đường. Trường hợp nặng, lượng acid sinh ra rất nhiều, khiến sự đào thải ở thận có thể lên tới 200g acid/24 giờ.

+ Các bệnh làm mất kiềm: lỗ dò tụy, lỗ dò mật, suy thận trường diễn... đặc biệt cơ thể mất nhiều kiềm trong trong tiêu lỏng cấp (vì phần lớn các dịch tiêu hoá chứa muối kiềm).

+ Tiêu lỏng cấp: Gây nhiễm toan rất nặng, vì phối hợp nhiều cơ chế, gồm : rối loạn huyết động gây ứ đọng CO_2 (nhiễm toan hơi) và thiếu oxy gây chuyển hoá yếm khí, rối loạn hấp thu sinh thể ceton, mất dịch tiêu hoá mang theo nhiều muối kiềm, hạ huyết áp làm thận không đào thải được acid (xem dưới). Chống nhiễm acid trong ỉa lỏng cấp ở trẻ em cũng cấp cứu tương tự như phục hồi khối lượng nước.

+ Bệnh thận: Viêm cầu thận cấp, viêm ống thận cấp, suy thận... làm cơ thể không đào thải được acid. Bình thường mỗi ngày thận thải tới 50mEq acid (nguyên dạng hoặc muối ammon).

+ Có thể nhiễm toan do đưa acid vào cơ thể (thuốc, dịch chữa bệnh...). Ví dụ, dịch truyền có nhiều acid citric.

Hậu quả cung của nhiễm acid cố định là dự trữ kiềm giảm, tăng đào thải CO_2.

Ở lâm sàng, nhiễm acid cố định có thể dễ nhận thấy (nếu nặng) : dựa vào triệu chứng bệnh mà bệnh nhân đang mắc như : tiểu đường, viêm cầu thận, ỉa lỏng cấp. Song trong mọi trường hợp các dấu hiệu đặc trưng của nhiễm acid là thở nhanh, khó thở. Nặng hơn là buồn nôn, dịch vị tăng tiết và tăng toan, nôn mửa (phản ứng thải acid), nhiễm độc thần kinh, hôn mê... Dựa vào xét nghiệm: để đánh giá mức độ, quyết định xử lý.

http://tieulun.hopto.org

3.2. NHIỄM BASE (NHIỄM KIỀM)

Hiếm xảy ra, cơ thể chịu đựng cũng như cách giải quyết tương đối dễ dàng hơn so với nhiễm acid cùng mức độ.

3.2.1. Nhiễm base hơi

Xảy ra khi có tăng thông khí làm mất nhiều CO_2, gặp trong bệnh lên cao (xem bài hô hấp), nghiệm pháp thở nhanh. Cũng gặp trong sốt, một số thể u não, viêm não hoặc trong ngộ độc salicylat giai đoạn đầu.

Nói chung nhiễm kiềm hơi ít quan trọng, cơ thể phản ứng bằng tạm ngừng thở để tích lại CO_2. Phản ứng của cơ thể trong nhiễm kiềm hơi là: giảm dự trữ kiềm (tăng đào thải ở thận, giảm Ca^{++} huyết tương) và tăng anion Cl^- (hấp thu ở thận, và từ hồng cầu ra).

3.2.2. Nhiễm base cố định

Là tình trạng mất nhiều ion hydro của máu, hoặc huyết tương nhận quá nhiều kiềm. Có thể gặp nhiễm kiềm sinh lý sau bữa ăn : do dạ dày tiết nhiều HCl (lấy từ máu ra dịch dạ dày); cũng gặp khi nôn mửa (mất HCl); khi uống hoặc truyền nhiều dịch kiềm ($NaHCO_3$), mất nhiều Clo theo nước tiểu (khi dùng thuốc lợi niệu kéo dài); hoặc trong teo thận... Hậu quả chung là tăng nguyên phát dự trữ kiềm trong máu, kéo theo tăng thứ phát acid carbonic đưa đến giảm thông khí (để giữ lại H_2CO_3), nước tiểu chứa nhiều muối kiềm (đào thải) khiến pH tăng lên.

3.3. ĐÁNH GIÁ CÂN BẰNG ACID-BASE

Trong huyết tương, hệ đệm bicacbonat $H_2CO_3/NaHCO_3$ như đã nêu, có giá trị 1/20 (nếu quy hai đại lượng ra thể tích); với tỷ lệ đó thì pH – dù tính toán theo phương trình Henderson Hasselbach hay đo đạc trên thực tế - đều bằng 7,4 (xem dưới). Nay, để thuận tiện hơn về kỹ thuật, người ta không đo H_2CO_3 bằng thể tích, mà bằng áp lực (pCO_2), còn $NaHCO_3$ thì đo bằng mEq.

Nếu pH xác định theo phương trình Henderson Hasselbach của hệ đệm bicacbonat trong đó hai đại lượng đo bằng thể tích thì như sau :

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 6,1 + \log \frac{1}{20} = 7,4$$

Nếu biểu thị $[H_2CO_3]$ bằng áp lực, chỉ cần đưa vào phương trình một hệ số chuyển đổi :

$$= pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha\ pCO_2}$$

http://tieulun.hopto.org

$$= 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03\ pCO_2}$$

Học viên đại học không cần đi sâu vào những gì vừa nói trên

Với tỷ lệ 1/20 như trên, hiệu suất đệm của hệ $H_2CO_3/NaHCO_3$ sẽ khá thấp nhưng bù lại, dung lượng đệm của nó gấp đôi dung lượng mọi hệ đệm khác trong huyết tương cộng lại (tức chiếm 2/3 tổng lượng đệm) nên nó có vai trò quan trọng, quyết định sự hằng định pH của máu (7,4± 0,05). Qua đó, pH của máu sẽ phụ thuộc phần lớn vào:

- pCO_2
- $[HCO_3^-]$

Do vậy, pCO_2, $[HCO_3^-]$ và pH là những thông số rất cơ bản phải đo để đánh giá thăng bằng acid - base trong cơ thể. Ngoài ra, do pH máu còn có sự chi phối của các hệ đệm khác, cũng như hoạt động của hô hấp và thận. Vì vậy, để tìm hiểu mức độ rối loạn và khả năng bù của cơ thể, còn phải đo một số thông số khác như BB, EB, pO_2 (ở máu) và TA, $NH4^+$ (ở nước tiểu) : sẽ nói rõ ở dưới.

3.3.1. Các thông số đo ở huyết tương

a) H_2CO_3 huyết tương

Là tử số của hệ đệm "đại diện chung" ở huyết tương. Trước đây đo bằng đơn vị thể tích (bình thường là 3 V), nay đo bằng áp lực pCO_2 : bình thường pCO_2 là 40*mmHg* (38,5±2,5). Nó tăng nguyên phát trong các trường hợp hạn chế thông khí - tức nhiễm acid hơi, và tăng thứ phát trong các trường hợp tăng $NaHCO_3$ - tức khi nhiễm kiềm cố định (nó phải tăng theo để duy trì tỷ lệ 1/20). Thông số này giảm nguyên phát trong nhiễm kiềm hơi và giảm thứ phát trong nhiễm acid cố định.

b) $NaHCO_3$ tức mẫu số của hệ đệm bicacbonat:

Trước đây biểu thị bằng đơn vị thể tích (lượng H_2CO_3 bốc ra khi cho $NaHCO_3$ gặp acid mạnh thường là 60 thể tích). Nay đo bằng đơn vị *mEq/l* và gồm hai thông số nhỏ.

+ Đo $NaHCO_3$ thực : kết quả thực tế đo $NaHCO_3$ ở từng bệnh nhân được gọi là bicacbonat thực (actual bicacbonat: AB). Phải so sánh con số này với hằng số (điều tra trên số đông người bình thường) để nhận định về tăng, giảm. Tuy nhiên, tốt nhất là so sánh nó với trị số của chính bệnh nhân khi họ chưa mắc bệnh, gọi là bicacbonat chuẩn (Standard bicacbonat: SB).

+ Đo $NaHCO_3$ chuẩn (Standard bicacbonat: SB) : sau khi đã đưa mẫu máu về các điều kiện "tiêu chuẩn", giống như ở người khỏe là phải tạo ra áp lực CO_2 (pCO_2) là 40mmHg, hematocrit 40%, hồng cầu bão hoà oxy 100%, nhiệt độ cơ thể 37^0C. Thực chất, con số đo được chính là lượng $NaHCO_3$ bệnh nhân "phải có" nếu không bị các rối loạn khác chi phối. Bình thường là 29,3 ± 1,2mEq/l.

http://tieulun.hopto.org

c) Đo tổng lượng kiềm:

Là tổng các mẫu số của các hệ thống đệm trong huyết tương. Đó là kiềm đệm (Buffer Base : BB). Phải đo BB trong điều kiện chuẩn như nói trên, bình thường nó là 46,7 ± 3,11mEq (trong đó 29,3 là của hệ bicacbonat, vậy của các hệ khác là 15,4). Qua đó ta có khái niệm về dung lượng đệm của các hệ trong huyết tương.

d) Kiềm dư (excess base: EB) :

Lượng kiềm chênh lệch (cũng biểu thị bằng mEq/l) giữa kiềm đệm (BB) mà ta đo được và kiềm đệm bình thường. Như vậy kiềm dư có thể có trị số dương (+) hoặc (-). Nó đặc trưng cho lượng kiềm thừa (phải bỏ đi) hoặc thiếu (phải bổ sung vào) để máu bệnh nhân có thể trở về trạng thái cân bằng acid-base bình thường. Kiềm dư (excess base: EB) bình thường là 0±1,9mEq/l.

Các thông số AB, BB, EB thường tăng trong các trường hợp nhiễm acid hơi (do pCO_2 tăng) và nhiễm kiềm cố định, khi đó Cl^- thường giảm. Ngược lại trong các trường hợp nhiễm acid cố định và nhiễm kiềm hơi chúng lại giảm và Cl^- lại tăng.

e) pH máu :

Bình thường là 7,4±0,05, trong quá trình nhiễm acid hay nhiễm base, nếu pH vẫn giữ được giá trị trên thì chứng tỏ các phản ứng bù (đệm, phổi, thận) còn có hiệu quả (còn bù). Nếu nó thay đổi (giảm - nhiễm acid, tăng -nhiễm kiềm) thì là "mất bù".

f) pO_2 máu:

Đôi khi được đo để đánh giá bổ sung tình trạng hô hấp. Hematocrit: được đo để gián tiếp đánh giá tình trạng vận chuyển CO_2, O_2 do hệ đệm trong hồng cầu...

3.3.2. Trong nước tiểu có thể đo

a) Acid chuẩn độ được (TA : titred acids):

Là lượng acid thải ra nước tiểu, đo bằng phương pháp chuẩn độ; bình thường là 20-50mEq/24 giờ.

b) NH_4^+(Lượng ion ammon do thận thải ra):

Bình thường là 20-40mEq/24 giờ - phản ánh mức độ đệm ở thận.

Các thông số TA, NH_4^+ trong nước tiểu tăng trong các trường hợp nhiễm acid (nếu hoạt động của thận tốt) và giảm khi bị nhiễm kiềm.

c) pH nước tiểu:

Phản ánh pH máu. Bình thường 5,1-6,9.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH TRẠNG THÁI ĐÓI

Mục tiêu

1. Trình bày những đặc điểm cơ bản về chuyển hoá và chức năng của các cơ quan ở ba thời kỳ của đói hoàn toàn về lượng nhưng đủ nước.

2. Trình bày các tính chất chính và sự thích nghi của cơ thể khi bị đói năng lượng không hoàn toàn.

3. Giải thích các hậu quả của đói Protein- năng lượng không hoàn toàn, đặc điểm của đói protein- năng lượng ở trẻ dưới 5 tuổi.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. KHÁI NIỆM

Đặc điểm của cơ thể sống là trao đổi chất với môi trường, gồm hai quá trình : *thu nhận* và *đào thải*. Các chất từ môi trường được cơ thể thu nhận để thực hiện các chức năng sống gọi là chất dinh dưỡng, bao gồm:

- Oxy: để thực hiện phản ứng oxy hoá thức ăn, tạo năng lượng;

- Các chất sinh năng lượng : glucid, protid, lipid;

- Các vitamin, muối khoáng, nước: là các chất dinh dưỡng không sinh năng lượng nhưng có những vai trò hết sức quan trọng không thể thiếu được đối với cơ thể.

* *Nước*: môi trường hoà tan, tham gia chuyển hoá và vận chuyển các chất trong cơ thể.

* *Các chất khoáng*: cơ thể người có khoảng 60 nguyên tố hoá học. Một số chất có hàm lượng lớn như Ca: 1,5%, P: 1%, Mg: 0,05%, K: 0,35%, Na: 0,15% ...

Một số chất có hàm lượng rất nhỏ (dưới 0,01% trọng lượng cơ thể): I, F, Cu, Co, Mn, Zn ... gọi là các yếu tố vi lượng.

Các chất khoáng tham gia điều hoà áp lực thẩm thấu, pH máu, tham gia cấu tạo các chất, các tế bào, tham gia chuyển hoá các chất, tham gia tạo máu ...

* *Vitamin*: chất hữu cơ đơn giản có thể hấp thu qua đường tiêu hoá, cần thiết cho cơ thể vì có vai trò xúc tác hoặc tham gia nhiều phản ứng hoá học của sự sống. Vitamin được chia thành hai nhóm chính:

+ Nhóm tan trong dầu mỡ: A, D, K, E.

+ Nhóm tan trong nước: B, C, PP ...

Sự thu nhận các chất nói trên phải đầy đủ về số lượng, cân đối về thành phần và chất lượng, phù hợp với nhu cầu của cơ thể để các tế bào, mô và cơ quan có thể hoạt

http://tieulun.hopto.org

động, quá trình chuyển hoá diễn ra bình thường, nội môi được giữ hằng định. Các quá trình trên không duy trì được sẽ dẫn đến trạng thái đói. Đói có thể do: cung cấp không đầy đủ hoặc không cân đối; cung cấp đủ nhưng không hấp thu được; hoặc hấp thu được nhưng nhu cầu cơ thể tăng cao hơn mức bình thường...

Trong thực tế có thể gặp nhiều loại đói : đói oxy (đã đề cập ở bài sinh lý bệnh Hô hấp), đói nước (xem bài Rối loạn chuyển hoá nước và điện giải), đói năng lượng, đói vitamin, đói chất vô cơ và các yếu tố vi lượng...

1.2. ĐỊNH NGHĨA

Đói là tình trạng cơ thể thu nhận các chất không đủ so với nhu cầu.

1.3. PHÂN LOẠI ĐÓI

1.3.1. Phân loại theo tính chất:

a) Đói về lượng :

Số lượng vật chất được cung cấp ở dưới mức nhu cầu của cơ thể. Có thể chia ra: đói hoàn toàn và đói không hoàn toàn.

- *Đói hoàn toàn*: khi cơ thể không được cung cấp bất kỳ chất dinh dưỡng nào; có thể gặp trong một số trường hợp đặc biệt như: tuyệt thực, tai nạn (trong hầm, trên biển, trên sa mạc) hay trong thực nghiệm...

- *Đói không hoàn toàn* : cơ thể vẫn thu nhận chất dinh dưỡng nhưng không đủ so với nhu cầu; rất hay gặp trong thực tế đời sống và lâm sàng.

b) Đói về chất :

Khi cơ thể chỉ thiếu riêng một chất nào đó trong thành phần dinh dưỡng chung. Ta có :

- Đói oxy;
- Đói nước;
- Đói protein;
- Đói vitamin và muối khoáng;.
- Đói năng lượng

c) Đói hỗn hợp :

Vừa đói năng lượng, vừa đói về chất. Loại này thường gặp nhất ở các nước nghèo và trong lâm sàng là *đói protein - calo*.

1.3.2. Phân loại theo nguyên nhân

a) Đói (có tính chất) xã hội:

- Nền kinh tế nghèo nàn, sản xuất kém phát triển, thiếu lương thực (ở các vùng chậm phát triển).

http://tieulun.hopto.org

- Chiến tranh, thiên tai, mất mùa.

- Dân trí thấp: kiêng khem, dinh dưỡng không hợp lý, không khoa học.

Loại đói này xảy ra cho hàng loạt người, tuy không thuộc trách nhiệm y tế, nhưng ngành Y vẫn phải giải quyết các hậu quả về sức khỏe : ví dụ, do nạn đói mà tỷ lệ bệnh lao, suy dinh dưỡng, còi xương... tăng lên.

b) Đói bệnh lý:

Mọi tình trạng bệnh lý, dù không phải do dinh dưỡng gây ra, nhưng nếu làm cơ thể không nhận được đầy đủ nhu cầu về dinh dưỡng, đều được gọi là đói (do) bệnh lý. Cơ chế chung là tình trạng bệnh lý làm cho người bệnh chán ăn, kém hấp thu, sử dụng nhiều năng lượng, hoặc lãng phí.

Ví dụ :

- Bệnh lý đường tiêu hoá làm kém hấp thu thức ăn (loét dạ dày, viêm ruột, xơ gan, ung thư thực quản và nhiều bệnh khác...);

- Bệnh lý hô hấp và tuần hoàn : gây đói oxy;

- Sốt, nhiễm khuẩn, bệnh ác tính và mạn tính : gây chán ăn, kém hấp thu và chi phí nhiều năng lượng...;

- Bỏng, tiểu đường, hội chứng thận hư, vết thương, lỗ dò, tiêu lỏng cấp... : làm cơ thể mất vật chất ra ngoài;

- ...v.v.

Đó là loại đói rất thường gặp trong thực tiễn y học, có mặt ở mọi chuyên khoa. Đói bệnh lý có thể chỉ xảy ra tạm thời, không có hoặc ít hậu quả; nhưng cũng có thể đưa lại các hậu quả nặng nề. Một người viêm ruột mạn tính hay ung thư có thể đưa đến suy dinh dưỡng; một phụ nữ có thai có thể thiếu máu do thiếu sắt, sinh con nhẹ cân, bệnh nhân bị hội chứng thận hư có thể chết vì cạn kiệt kho protein...

Đói oxy, đói nước và một số chất khoáng đã được đề cập ở các bài liên quan; sau đây chỉ nói đến đói về lượng và đói calo - protein.

2. ĐÓI HOÀN TOÀN VỀ LƯỢNG

Là loại đói ít gặp trong thực tế: Tuyệt thực; tai nạn (trong rừng, trong hầm, trên sa mạc hay trên biển) hoặc ở người tự nguyện nhịn ăn để thí nghiệm...

Để tìm hiểu sức chịu đựng, các biện pháp thích nghi cũng như các rối loạn chuyển hoá, sự thay đổi chức năng của các cơ quan và hậu quả của đói... nhằm rút ra những kết luận có thể áp dụng trong điều trị và phòng bệnh, người ta đã tiến hành gây đói hoàn toàn trên động vật thực nghiệm hoặc trên người tự nguyện. Thực tế, nhờ những kết quả nghiên cứu đói hoàn toàn, người ta hiểu thấu đáo hơn các loại đói khác thường gặp trên thực tế.

Khi động vật thực nghiệm lâm vào hoàn cảnh đói hoàn toàn thì hậu quả do thiếu mỗi yếu tố dinh dưỡng không bộc lộ đồng thời và không ngang mức. Hậu quả của đói oxy bộc lộ ngay phút đầu tiên (sẽ học ở sinh lý bệnh Hô hấp), rối loạn do đói

http://tieulun.hopto.org

nước thể hiện sau 24 giờ và làm chết con vật sau 3 ngày (xem thêm bài Rối loạn chuyển hoá nước và điện giải). Trong khi đó, hậu quả của đói sắt hay vitamin D và nhiều chất khác thì phải sau 6 tháng mới bộc lộ.

Do vậy, trong thực nghiệm đói hoàn toàn, người ta chia ra :

- *Đói hoàn toàn thiếu nước* : chủ yếu để nghiên cứu nhu cầu nước với tư cách một thức ăn;

- *Đói hoàn toàn đủ nước* : chủ yếu để nghiên cứu vai trò các chất dinh dưỡng mang năng lượng (calo).

2.1. ĐÓI HOÀN TOÀN THIẾU NƯỚC

Hậu quả tương tự như khi cơ thể mất nước mà không bù đắp kịp.

Mỗi ngày cơ thể cần tối thiểu 800 ml nước để đào thải CO_2, nhiệt và sản phẩm cuối của quá trình chuyển hoá (qua hơi thở, mồ hôi và nước tiểu).

2.1.1 Sự thích nghi và phản ứng của cơ thể gồm có :

- *Tiết kiệm nước.*

Bằng cách hạn chế đào thải nước. Trong ngày đầu, lượng nước thải ra do hơi thở và do mồ hôi không giảm, nhưng lượng nước tiểu thì giảm rõ rệt : chỉ còn 40 hay 50% mức bình thường. Tuy nhiên, tỷ trọng nước tiểu rất cao, do vậy vẫn không có tình trạng ứ đọng các chất cặn bã trong máu. Đây là sự thích nghi của ống thận. Sau 48 giờ, nước tiểu càng giảm, và thường là giảm dưới mức tối thiểu cho phép (dưới 0,5 l/24 giờ), do vậy urê bắt đầu tăng trong máu; đồng thời, mồ hôi giảm tiết, do vậy thân nhiệt tăng lên (vì cơ thể không đào thải được nhiệt). Sau 72 giờ, hội chứng urê-huyết bắt đầu xuất hiện khiến nạn nhân mệt mỏi, lơ mơ (xem : Hội chứng urê-huyết : bài sinh lý bệnh chức năng Thận).

- *Tăng cường tạo nước :*

Bằng quá trình oxy-hoá các chất dinh dưỡng mang năng lượng; chẳng hạn, cứ oxy hoá 100 g glucose thì tạo ra được 60 ml nước; 100 g lipid tạo được 112 ml nước. Tuy nhiên, biện pháp này sẽ sớm gặp mâu thuẫn vì tuy tạo ra được một số nước nhưng sẽ đồng thời tạo thêm ra nhiệt, chất cặn bã và CO_2. Cả ba đều đòi hỏi được đào thải ở phổi, da, thận và đều phải kèm theo số nước lớn hơn số nước tạo ra được.

- *Huy động nước từ khu vực tế bào ra máu :*

Một cơ thể nặng 60 kg với lượng nước nội bào khoảng 30 kg có thể huy động 400 ml nước trong 24 giờ đầu trong tổng số 800 ml mà cơ thể đòi hỏi. Tuy nhiên, nếu tiếp tục huy động mà không kịp bù đắp sẽ đưa đến hội chứng mất nước nội bào trong vòng 48 giờ, rất nguy hiểm.

http://tieulun.hopto.org

2.1.2. Hậu quả

Hai hậu quả lớn của đói nước là :

a) Nhiễm độc :

Do ứ đọng các chất đào thải, gồm cả ứ đọng acid

b) Rối loạn huyết động học :

Máu cô đặc (tăng hematocrit) tạo ra gánh nặng cho tim; khối lượng máu giảm rõ rệt gây giảm huyết áp. Hôn mê xuất hiện sau 3 ngày và chết sau 4 hay 5 ngày.

2.2. ĐÓI HOÀN TOÀN ĐỦ NƯỚC

Thời gian chịu đựng đói hoàn toàn nếu cung cấp đủ nước ở người khoảng 40 đến 50 ngày, có trường hợp còn lâu hơn; và kỷ lục là 150 ngày. Thời gian chịu đói của cơ thể phụ thuộc vào:

+ Trạng thái cơ thể :

+ Lượng dự trữ của cơ thể để chi dùng khi đói;

+ Tuổi, giới, trạng thái thần kinh, tinh thần;

+ Nằm im hay hoạt động;

+ Tình trạng môi trường: khí hậu ôn hoà hay nóng (mất mồ hôi), lạnh (mất nhiệt).

2.2.1. Các thời kỳ đói

a) Theo lâm sàng:

Các nhà lâm sàng chia đói ra làm 4 thời kỳ:

- *Thời kỳ chưa thay đổi*: 1 hay 2 ngày; trong đó hành vi, chuyển hoá, thân nhiệt cũng như các hoạt động của các cơ quan vẫn tương đối bình thường.

- *Thời kỳ hưng phấn*: 1-3 ngày, cảm giác thèm ăn, đói cồn cào.

- *Thời kỳ ức chế*: cảm giác đói giảm, con vật nằm im, chuyển hoá giảm. Thời kỳ này kéo dài nhất.

- *Thời kỳ suy sụp :* kéo dài 2-4 ngày, chết.

b) Theo điều trị:

Người ta cũng chia đói hoàn toàn làm 4 thời kỳ với mục đích phục vụ điều trị :

- *Hưng phấn* : thèm ăn, luôn nghĩ tới ăn.

- *Yếu ớt :* cảm giác cồn cào; "đói lả" (run rẩy, toát mồ hôi, giảm trương lực cơ...) chủ yếu do tụt glucose-huyết. Có thể cho ăn chế độ bình thường.

- *Thích nghi :* kéo dài nhất; mất dần các dấu hiệu nói trên, phục hồi được một số hoạt động thông thường nhưng ở mức thấp và suy yếu dần, chuyển sang trạng thái nằm yên, nhiễm toan. Không thể nuôi dưỡng lại bằng chế độ ăn thông thường mà bằng chế độ lỏng, tăng dần; thậm chí phải bắt đầu bằng truyền dịch dinh dưỡng.

- *Suy kiệt* : khó hồi phục, kể cả truyền dịch giàu năng lượng.

http://tieulun.hopto.org

c) Theo mức độ chuyển hoá:

Căn cứ vào sự chi dùng năng lượng, các nhà sinh lý bệnh chia đói hoàn toàn ra làm 3 thời kỳ:

- *Thời kỳ không tiết kiệm* : kéo dài 1-2 ngày, cơ thể chi dùng năng lượng ở mức bình thường; thể hiện ở mức chuyển hoá cơ bản không giảm.

- *Thời kỳ tiết kiệm tối đa*: đây là thời kỳ kéo dài nhất, cơ thể chi dùng năng lượng ở mức tối thiểu cho các hoạt động cơ bản đảm bảo sự sống. Thời kỳ này còn gọi là thời kỳ thích nghi.

- *Thời kỳ thoái hoá*: phung phí, suy kiệt, nhiễm độc, chết sau 2-4 ngày.

2.2.2. Đặc điểm chuyển hoá

a) Thời kỳ đầu:

- *Chuyển hoá glucid*: dự trữ glucid được sử dụng đến cạn kiệt (sau 12 giờ nhịn đói), xuất hiện hội chứng giảm glucose-huyết. Tiếp đó, glucose được tân tạo ở gan từ nguồn protid và giữ được mức glucose-huyết 0,7 hay 0,8 g/lít; nhờ vậy hội chứng hạ đường huyết giảm rồi mất.

- *Chuyển hoá protid*: bắt đầu giảm tổng hợp protid chung của cơ thể, ví dụ tốc độ tạo hồng cầu, tốc độ phục hồi biểu mô ruột. Đồng thời có tăng thoái hoá protid ở gan, thể hiện bằng tăng quá trình khử amin và tạo urê. Bắt đầu quá trình mất cân bằng nitơ (âm tính).

- *Chuyển hoá lipid:* tăng huy động mỡ dự trữ thể hiện bằng tăng lipid-huyết.

Tóm lại, đây là thời kỳ con vật không tiết kiệm năng lượng, sẵn sàng dùng dự trữ protid và lipid thay thế cho nguồn glucose đã sớm cạn kiệt để duy trì mọi hoạt động sống ở mức bình thường, thể hiện ở mức chuyển hoá. Đây cũng là thời kỳ trọng lượng cơ thể giảm mạnh nhất (1,5 - 2,5% mỗi ngày).

Có thể nói, mỗi cá thể động vật đều đã ít nhất một lần lâm vào giai đoạn 1 của đói hoàn toàn. Trong lâm sàng càng dễ gặp.

b) Thời kỳ 2:

Đây là thời kỳ tiết kiệm năng lượng tối đa, kéo dài 40-50 ngày.

- *Chi phí năng lượng ở mức thấp*: Khoảng 70-80% mức bình thường.

- *Chuyển hoá lipid*: Huy động mỡ dự trữ tăng cao tối đa làm lipid máu tăng, xuất hiện thể ceton trong máu, tăng hoạt tính enzym giáng hoá lipid. Ở giai đoạn này, mỡ là nguồn cung cấp năng lượng chính (chiếm 80%), trong khi đó glucid chỉ cung cấp được 3-5% tổng số năng lượng. Chuyển hoá protid: ở mức tối thiểu, cân bằng nitơ âm tính nhẹ nhưng càng nặng lên nếu kho lipid cạn đi.

- *Chuyển hoá cơ bản giảm ít:* Nhờ vậy trọng lượng cơ thể cũng giảm tối thiểu (0,5-1% mỗi ngày). Trọng lượng các cơ quan giảm không đều nhau, cơ quan nghỉ thì giảm nhiều, cơ quan hoạt động thì giảm ít, cơ quan dự trữ giảm mạnh nhất.

http://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Tỷ lệ % trọng lượng bị giảm trong đói hoàn toàn

Cơ quan	Giảm trọng lượng (%)	Cơ quan	Giảm trọng lượng (%)
Tim	3,5	Thận	25,9
Não	3,9	Máu	26,6
Xương	13,9	Cơ	30,7
Tụy	17,0	Tinh hoàn	40,0
Phổi	17,7	Gan	53,7
Ruột	18,0	Lách	60,0
Da	20,6	Mô mỡ	97,0

c) Thời kỳ 3:

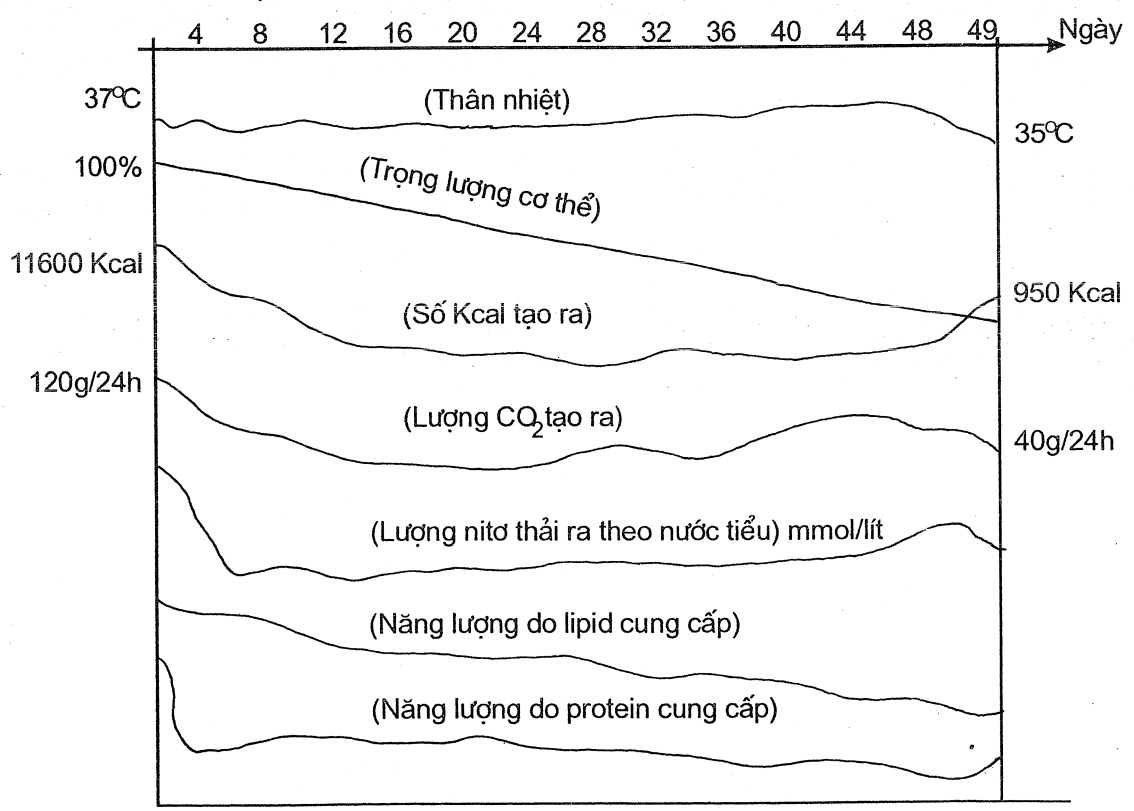
Cạn kiệt nguồn dự trữ; cơ thể huy động tối đa các dự trữ còn lại để duy trì những chức năng sinh tồn trọng yếu nhất.

- *Thoái hoá protid mạnh.* Protid là nguồn năng lượng chủ yếu nhất của cơ thể ở giai đoạn này. Thận đào thải nhiều nitơ cùng với phosphat kali (nói lên sự tiêu hủy tế bào).

- *Các tế bào bị hủy hoại:* Các cấu trúc bên trong tế bào bị biến đổi, thoái hoá (nhất là ty lạp thể) làm rối loạn trao đổi chất, tăng tính thấm.

- *Rối loạn thần kinh dinh dưỡng*: Loét và hoại tử ở da, niêm mạc.

- *Giảm sản nhiệt, thân nhiệt giảm thấp, chết.*



Diễn biến các chỉ số trong đói hoàn toàn (sau 49 ngày)

http://tieulun.hopto.org

2.2.3. Chức năng các cơ quan

a) Thời kỳ 1 và 2

Chức năng các cơ quan đều có thay đổi nhưng vẫn giữ được hoạt động trong giới hạn sinh lý với cơ chế bù trừ và thích nghi.

- *Các tế bào:* ở những cơ quan hoạt động (tim, não) không giảm về số lượng và kích cỡ; chúng vẫn duy trì được các chức năng chủ yếu. Còn ở các cơ quan khác (cơ, ống tiêu hoá) hiện tượng chủ yếu là teo tế bào; nhưng về số lượng thì ít thay đổi hơn.

- *Chức năng thần kinh*: Những ngày đầu có hưng phấn, con vật thèm ăn, tìm ăn, run rẩy, rối loạn thần kinh thực vật.

Đến thời kỳ thích nghi và ổn định: hết run cơ, bớt rồi mất cảm giác đói, các cảm giác khác và các phản xạ ở mức bình thường, có thể lao động (trí óc, chân tay) được, nhưng sẽ càng mau cạn kiệt dự trữ năng lượng. Tuy nhiên, cơ thể giảm khả năng thích nghi, ví dụ dễ bị nhiễm nóng hoặc nhiễm lạnh nếu thay đổi nhiệt độ môi trường.

- *Chức năng tiêu hoá*: Giảm enzym tiêu hoá, giảm tiết dịch, giảm co bóp và hấp thu. Dần dần mất chức năng tiêu hoá, ruột teo và dính niêm mạc.

- *Chức năng tuần hoàn, hô hấp*: vẫn duy trì được lưu lượng máu, huyết áp, pO_2, pCO_2 phù hợp với mức độ chuyển hoá. Nhưng giảm khả năng thay đổi hoạt động để thích nghi khi nhu cầu cơ thể đòi hỏi.

- *Chức năng hệ nội tiết*: chức năng các tuyến: sinh dục, giáp trạng, tụy giảm. Ngược lại, chức năng của hệ yên - thượng thận tăng đã giúp cơ thể tăng khả năng chịu đựng đói, tăng huy động lipid, protid dự trữ.

- *Chức năng thận*: giai đoạn đầu, thận đảm bảo được chức năng đào thải các chất như urê, các muối ... Vài ngày cuối của giai đoạn 2 thì khả năng này giảm dần và dẫn đến tình trạng ứ đọng gây nhiễm toan, nhiễm độc.

- *Máu*: thiếu máu, loãng máu ở giai đoạn sau do ứ nước.

- *Cơ:* giảm trương lực và sức co bóp, sau đó teo nhỏ do protein bị huy động mạnh.

b) Thời kỳ 3

Tế bào của các mô và cơ quan từ trạng thái teo đét, nay tổn thương và thoái hoá, biểu lộ bằng sự đào thải các sản phẩm cấu trúc của chúng ở nước tiểu. Do vậy, chức năng của các cơ quan và hệ thống các cơ quan đều suy giảm, kiệt quệ. Sự điều trị hồi phục hết sức khó khăn, rất dễ thất bại.

2.2.4. Nuôi dưỡng lại

Trong quá trình thực nghiệm gây đói hoàn toàn đủ nước, nếu cho nuôi dưỡng lại, dù là cuối giai đoạn 2, nếu đúng phương pháp (từ từ, tạo sự thích nghi lại của ống tiêu hoá) thì con vật sẽ được phục hồi nhanh chóng về trọng lượng, cũng như cấu trúc, chức năng các cơ quan; hoàn toàn không có di chứng. Thời gian phục hồi

http://tieulun.hopto.org

thường rất nhanh, nhanh gấp 2-3 lần so với thời gian bị đói. Một con chó nhịn đói sắp sang giai đoạn 3 (sau 30 ngày) có thể phục hồi sau 10 hay 15 ngày nếu nuôi dưỡng lại. Ở người, khi bị đói hoàn toàn về lượng nhưng đủ nước uống, nếu được nuôi lại tốt cũng diễn biến như ở động vật thực nghiệm.

2.2.5. Đói lặp lại

Nếu sau khi nuôi dưỡng lại, rồi lại bỏ đói lần 2, 3, 4 ... (đói lặp lại) thì sự phục hồi càng về sau càng chậm và xuất hiện tổn thương không hồi phục (di chứng): ví dụ chức năng tạo máu, miễn dịch.

Đói lặp lại thực nghiệm có một số đặc điểm sau:

- *Thời kỳ hưng phấn*: ngắn dần ở các lần đói sau, nhanh chóng đi vào thời kỳ ức chế, tiết kiệm năng lượng.

- *Nuôi dưỡng lại*: càng khó khăn nếu đói lặp lại nhiều lần.

- *Huy động dự trữ kém,* con vật chết vì đói khi trọng lượng cơ thể chỉ giảm 30-40% (trong khi đói lần đầu, con vật chết khi trọng lượng cơ thể giảm 50%). Có các tổn thương thoái hoá các tế bào của gan, tủy xương, niêm mạc ruột... Khả năng đề kháng giảm sút khi con vật đã hồi phục trọng lượng.

Ở người, nếu bị đói trường diễn nhưng xen kẽ có những thời kỳ no đủ cũng có những đặc điểm như đói lặp lại ở động vật thực nghiệm.

3. ĐÓI KHÔNG HOÀN TOÀN (đói một phần về lượng)

Cơ thể vẫn thu nhận năng lượng nhưng tổng số ở dưới mức tối thiểu so với nhu cầu, do vậy còn gọi là đói không hoàn toàn về lượng. Nhiều nguyên nhân gây ra đói một phần về lượng: ngoài nguyên nhân xã hội (rất dễ gặp ở các vùng nghèo, dân trí thấp) thì hay gặp nhất là do đói bệnh lý (ở lâm sàng); cho nên loại đói này gặp phổ biến trong thực tế.

Thiếu một phần năng lượng trong khẩu phần thường kèm theo thiếu protein và một số chất vi lượng khác nên diễn biến kéo dài và phức tạp, ảnh hưởng sâu sắc đến sự phát triển của cơ thể, dễ bị bệnh. Đói protein - calo có những biểu hiện: chậm lớn, dễ nhiễm khuẩn ... giống như đói không hoàn toàn về lượng.

3.1. DIỄN BIẾN

Đói không hoàn toàn làm cơ thể chậm lớn, chậm phát triển, nếu nặng thì cơ thể teo đét, còi cọc; hoặc nặng hơn thì phù do protein-huyết thấp. Chuyển hoá các chất và chức năng các cơ quan có những thay đổi để phù hợp với thực trạng. Diễn biến của quá trình đói phụ thuộc vào 2 yếu tố cơ bản:

3.1.1. Mức độ thiếu calo trong khẩu phần

- Thí nghiệm cho thấy nếu thiếu 60% nhu cầu trở lên thì diễn biến tương tự như đói hoàn toàn, nhưng kéo dài hơn;

http://tieulun.hopto.org

- Thiếu 30-50%, cơ thể cầm cự được lâu hơn; nhưng có những biến đổi thoái hoá ở các mô, và nuôi dưỡng lại khó khăn hơn.

- Thiếu 10-20% cơ thể tự thích nghi và tạo cân bằng mới : cụ thể là tầm vóc cơ thể nhỏ đi cho phù hợp với số calo được cung cấp.

3.1.2. Lượng protein trong khẩu phần

Nhu cầu protein trong khẩu phần thay đổi tùy thuộc vào tuổi và trạng thái cơ thể. Protein trong khẩu phần ăn của người Việt Nam trưởng thành phải chiếm ít nhất 12-14% tổng số năng lượng. Trẻ nhỏ đang thời kỳ phát triển, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, vết thương đang thời kỳ hồi phục, lao động nặng ... thì nhu cầu protein phải cao hơn:

+ Trẻ 0-12 tháng: 1,5 - 2,3 g/kg cân nặng/ ngày

+ Trẻ 1-3 tuổi : 1,5 - 2,0g/kg cân nặng/ ngày

+ Người trưởng thành: 1,0 g/kg cân nặng/ ngày.

Thiếu protein ít và kéo dài thì cơ bắp teo đét, da nhăn nheo, trẻ nhỏ sẽ bị suy dinh dưỡng thể Marasmus (teo đét). Thiếu protein nhiều trong khẩu phần, đói diễn biến nhanh và nặng, xuất hiện phù và các mảng sắc tố ở da, trẻ nhỏ bị suy dinh dưỡng thể Kwashiorkor (thể phù).

3.2. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐÓI KHÔNG HOÀN TOÀN

- Cảm giác đói không gay gắt nhưng kéo dài sang thời kỳ 2, sau đó chán ăn.

- Trọng lượng cơ thể giảm chậm, có khi bị phù che lấp.

- Chuyển hoá cơ bản giảm mạnh (10-20%).

- Khả năng huy động dự trữ kém so với đói hoàn toàn: suy mòn và chết khi trọng lượng cơ thể mới giảm 30-35%.

- Tổn thương thoái hoá nặng, sâu sắc và khó hồi phục.

- Nuôi dưỡng lại khó khăn, phục hồi trọng lượng chậm chạp.

3.3. SỰ THÍCH NGHI CỦA CƠ THỂ

Để tồn tại lâu dài trong điều kiện thiếu ít năng lượng theo nhu cầu, cơ thể phải thích nghi bằng cách tạo ra các cân bằng mới ở mức thấp gồm :

- Cân bằng đồng hoá với dị hoá: giảm tiêu dùng để phù hợp với mức thu nhận.

- Thiết lập lại cân bằng nitơ ở mức thấp.

- Chuyển hoá cơ bản ở giới hạn thấp.

- Kéo dài thời gian đổi mới của protein. Giảm nhẹ hồng cầu và protid máu.

Động vật vẫn duy trì được các hoạt động sống như kiếm mồi, làm tổ, sinh sản... nhưng tầm vóc nhỏ bé. Con người vẫn hoạt động và lao động được nhưng năng suất

http://tieulun.hopto.org

thấp, kém chịu đựng, khả năng thích nghi giảm, dễ bị bệnh, cơ bắp teo nhỏ, tầm vóc thấp bé ... ảnh hưởng đến các thế hệ về sau.

4. ĐÓI VỀ CHẤT

Trong từng giai đoạn phát triển, cơ thể cần rất nhiều chất với thành phần và số lượng rất khác nhau, do đó thiếu (đói) về chất rất đa dạng, có thể thiếu phối hợp hoặc thiếu riêng lẻ từng chất. Trong phạm vi bài này, chỉ đề cập đến một số chất quan trọng có tính sống còn đối với cơ thể hoặc khi thiếu nó thường gây bệnh cho nhiều người.

4.1. ĐÓI OXY: (xem chương hô hấp, tuần hoàn, máu)

Các tế bào cần oxy để biến năng lượng của thức ăn thành các dạng năng lượng cần thiết cho sự sống. Thu nhận không đủ oxy theo nhu cầu sẽ dẫn đến rối loạn chuyển hoá các chất và các phản ứng sinh học, rối loạn hoạt động và chức năng các cơ quan. Các tế bào thiếu oxy (anoxia) do:

- *Không khí thở*: thể tích khí thở giảm, tỷ lệ các khí trong không khí thay đổi (không khí thở nghèo oxy), áp lực riêng phần của oxy giảm (lên cao).

- *Bệnh lý của trung tâm hô hấp và bộ máy hô hấp*: trung tâm hô hấp bị tổn thương hoặc bị ức chế. Giảm thông khí do đường dẫn khí bị hẹp, tắc hoặc tăng sức cản. Liệt cơ hô hấp, thu hẹp diện tích hô hấp, giảm khả năng khuếch tán của oxy.

- *Bệnh lý của hệ tuần hoàn và máu* làm giảm sự vận chuyển oxy: thiếu máu, giảm áp lực và lưu lượng máu, máu bị ứ trệ.

- *Nhiễm độc*: nhiễm độc các mô làm ức chế quá trình oxy hoá tế bào.

4.2. ĐÓI NƯỚC: (xem ở trên và thêm chương rối loạn chuyển hoá nước).

4.3. ĐÓI PROTEIN (xem thêm chương rối loạn chuyển hoá protid).

4.3.1. Nhu cầu Protein

Để duy trì quá trình thay cũ đổi mới, bù đắp lượng nitơ đào thải do thoái hoá protein, nhu cầu protid hàng ngày thường thay đổi theo nhu cầu đổi mới của cơ thể.

Đối với người trưởng thành bình thường, nhu cầu protid thực tế là 1,25 g/kg cơ thể/ngày, tối thiểu là 1 g/kg cơ thể/ngày.

* Nhu cầu protid tăng trong các trường hợp:

- Thời kỳ sinh trưởng và phát triển: trẻ em, phụ nữ có thai, cho con bú, đang trong chu kỳ kinh nguyệt.

- Lao động nặng, lao động trong môi trường nóng: phải tăng protid trong khẩu phần để đáp ứng nhu cầu năng lượng, để cung cấp cơ chất nhằm tái tạo các thể liên kết phosphat giàu năng lượng.

- Thời kỳ bình phục bệnh, hàn gắn vết thương.

http://tieulun.hopto.org

- Luôn phải chịu đựng các yếu tố có tính công kích (stress): phiền muộn, bực tức, mất ngủ ... đòi hỏi tăng 10% nhu cầu.

- Nhiễm khuẩn, sốt ...

* Protid cung cấp cho cơ thể cần cân đối các acid amin, đặc biệt là 8 acid amin cần thiết (cơ thể không tổng hợp được).

Acid amin	Nhu cầu (g/ngày)	
	Nam	Nữ
Tryptophan	0,5	0,5
Phenylalanin	2,2	4,0
Lysin	1,6	1,6
Treonin	1,0	1,0
Valin	1,1	2,1
Methionin	2,2	1,8
Leucin	2,2	2,0
Isoleucin	1,4	1,5

4.3.2. Thiếu protein

Thiếu hẳn protid trong khẩu phần ăn, hầu như không xảy ra trong thực tế vì protid có trong hầu hết các loại lương thực, thực phẩm, rau quả. Thiếu một phần protid thường xảy ra trong cuộc sống, là một vấn đề của xã hội và y tế ở nhiều nước, nhất là ở các nước chậm phát triển. Ngoài ra, đói protid rất hay gặp trong các bệnh khác nhau (đói bệnh lý).

Một trong các nguyên nhân của đói protid là *cung cấp không đủ*. Số lượng protid trong khẩu phần ăn hàng ngày thấp, chất lượng protid kém, tỷ lệ các acid amin không cân đối. Protid trong các thức ăn thực vật có giá trị sinh học thấp hơn nhiều so với protid trong thức ăn động vật (cá, thịt, trứng, sữa ...). Giá trị dinh dưỡng của một protid cao khi thành phần các acid amin cần thiết trong đó cân đối. Trong khoảng 20 acid amin tham gia tổng hợp protid của cơ thể, có 8 acid amin cơ thể không tổng hợp được mà phải thu nhận từ thức ăn: tryptophan, phenylalanin, lysin, treonin, valin, methionin, leucin, isoleucin. Khi thu nhận một protid, nếu trong đó không có hoặc thiếu một số acid amin cần thiết thì các acid amin còn lại thường không được sử dụng hết để tổng hợp protid mới mà bị coi là "thừa" và nhanh chóng bị khử amin; khử carboxyl, oxy hoá... để tạo năng lượng.

http://tieulun.hopto.org

Giá trị tái tạo của protid là tỷ lệ % protid mà cơ thể tổng hợp được từ 100 gam protid hấp thu. Giá trị tái tạo của protid trong trứng là 83% (10/12 x 100), thịt nạc 60%, protid trong bột mỳ là 32%, trong ngô: 5%, protid trong khoai sọ và rau dền là 0%. Protid trong ngô, mỳ thiếu lysin, khoai sọ không có methionin, trong khi đó protid đậu tương lại rất giàu lysin, do vậy cần phối hợp các loại protid khác nhau trong khẩu phần.

Khẩu phần dù có đủ năng lượng nhưng thiếu protid sẽ dẫn đến nhiều biến loạn trong cơ thể, có khi nghiêm trọng và nếu lâu dài sẽ ảnh hưởng đến các thế hệ sau. Tùy mức độ thiếu đói, cơ thể chậm phát triển, tầm vóc nhỏ bé, còi cọc, khả năng đề kháng giảm dễ bị nhiễm khuẩn, có thể bị phù, một số cơ quan có thể bị thoái hoá và suy yếu: xơ gan, suy tủy ...

4.4. ĐÓI VITAMIN VÀ MUỐI KHOÁNG

4.4.1. Muối khoáng: (xem thêm bài Rối loạn chuyển hoá nước và muối)

Ngoài Na, K, Ca, Mg, hiện nay người ta thường đề cập đến tình trạng thiếu một số chất như Fe, Zn, I, Co, F, Mn ... Trong đó đáng quan tâm nhất là thiếu Fe và I vì số người bị thiếu máu do thiếu sắt, bị bướu cổ do thiếu iod chiếm tỷ lệ cao ở nhiều nước Á, Phi và Mỹ la tinh.

a. Thiếu sắt (xem thêm bài Rối loạn tạo máu):

Nhờ acid chlohydric, vitamin C và protid, sắt trong thức ăn được hấp thụ qua ruột vào máu. Ở máu, nhờ transferrin sắt được vận chuyển tới các tổ chức. Ở gan, lách, sắt được dự trữ dưới dạng ferritin, hemosiderin. Ở tủy xương, sắt kết hợp với protoporphyrin thành Hem và tạo hemoglobin. Lượng sắt trong cơ thể rất ít, chỉ có khoảng 4,5 gam ở nam, 2,5 gam ở nữ, hàng ngày có một lượng nhỏ sắt bị tiêu hao ra ngoài qua nước tiểu, mồ hôi, dịch mật, da, lông, tóc, kinh nguyệt, sữa ... Nhu cầu sắt đối với cơ thể phụ thuộc vào tuổi, giới và lượng sắt mất ra ngoài. Hàng ngày, lượng sắt cần phải hấp thu: trẻ 1-2 tuổi: 0,7 mg, người trưởng thành 1,1 mg, nữ đang hành kinh 2,4 mg, đang cho con bú 1,3 mg ... Thức ăn có đủ vitamin C và protid thì cơ thể chỉ hấp thu được khoảng 10% tổng số sắt có trong thức ăn đó, cho nên nhu cầu thực tế của sắt đưa vào cơ thể hàng ngày phải cao.

Giá trị sinh học quan trọng nhất của sắt là tham gia tạo hemoglobin. Thiếu sắt dẫn đến thiếu máu dinh dưỡng. Thiếu máu do thiếu sắt là loại thiếu máu dinh dưỡng hay gặp nhất, có thể phối hợp với thiếu acid folic.

Theo tổ chức y tế thế giới:

* Thiếu máu do thiếu sắt khi lượng Hb trong 100 ml máu ở dưới các ngưỡng:

- Trẻ dưới 6 tuổi: 11g

http://tieulun.hopto.org

- Nam trưởng thành: 13g

- Nữ trưởng thành: 12g

- Nữ có thai: 11g.

* Ước tính 30% dân số thế giới bị thiếu máu, tập trung ở các nước đang phát triển. Trẻ em và phụ nữ đang ở độ tuổi sinh đẻ là hai đối tượng bị thiếu máu dinh dưỡng cao nhất. Ở nước ta, tỷ lệ phụ nữ có thai bị thiếu máu: 41-49%, trẻ em trước tuổi đi học bị thiếu máu: 40-50%.

Thiếu máu nói chung, thiếu máu do thiếu sắt nói riêng làm các tế bào thiếu oxy và ứ đọng CO_2, làm rối loạn quá trình oxy hoá ở tế bào, ảnh hưởng đến sự hoạt động của các cơ quan, nhất là tim và não. Năng suất lao động, nhất là lao động trí tuệ sẽ giảm sút. Từ lâu, người ta đã coi thiếu máu dinh dưỡng trong thời kỳ thai nghén là một đe dọa sản khoa vì tăng nguy cơ đẻ non, chảy máu sau đẻ, trọng lượng thai nhi thấp ... Một trong các biện pháp phòng bệnh có hiệu quả đối với tình trạng thiếu máu dinh dưỡng ở phụ nữ có thai là uống bổ sung thêm viên sắt.

b. Thiếu iod:

Iod là thành phần cơ bản của thyroxin. Iod được coi là một trong các chất dinh dưỡng thiết yếu với nhu cầu hàng ngày 0,15 mg. Cơ thể thu nhận iod trong thức ăn động thực vật, lượng iod trong thức ăn phụ thuộc vào lượng iod có trong đất và nước. Đất ở các vùng cao (vùng núi) có hàm lượng iod rất thấp, vì vậy nhân dân ở các vùng này thường bị thiếu iod.

Thiếu iod dẫn đến thiếu thyroxin, một nội tiết tố có nhiều chức năng quan trọng, đặc biệt cho quá trình sinh năng lượng tạo nhiệt, cho sự phát triển thể chất và tinh thần (đối với trẻ em). Trong một số trường hợp cần tạo nhiệt khẩn cấp, thyroxin làm thức ăn biến thẳng thành nhiệt mà không qua khâu tích lũy vào ATP.

Trong trường hợp thiếu thyroxin, tuyến giáp tăng cường hoạt động, tận dụng số iod đang có đồng thời tuyến yên tăng sản xuất thyrotropin làm tuyến giáp quá sản mạnh và phì to ra (bướu cổ). Thiếu iod còn ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi, đặc biệt là sự phát triển trí tuệ sau này của trẻ. Ở những vùng bướu cổ nặng, tỷ lệ các trẻ bị biến chứng thiểu trí (đần độn) hoặc kém phát triển cao hơn nhiều so với các vùng khác. Ở Việt Nam, theo thống kê của Viện Nội tiết, tỷ lệ mắc bướu cổ của đồng bào miền núi phía bắc: 38%, miền núi trung bộ 27%, Tây Nguyên 29%. Để phòng bệnh bướu cổ, một biện pháp đang được áp dụng ở nhiều nước: dùng muối có trộn iod.

http://tieulun.hopto.org

4.4.2. Vitamin

Phần lớn các vitamin, cơ thể phải lấy từ thức ăn. Tuy nhu cầu hàng ngày chỉ ở mức µg hoặc mg nhưng được coi là chất dinh dưỡng cần thiết vì vitamin tham gia vào hầu hết các quá trình sinh học của cơ thể: phản ứng oxy hoá khử, coenzym của nhiều enzym tham gia vận chuyển hydro, vận chuyển điện tử (vita B_1, B_2, B_6, C, PP...), bảo vệ da, niêm mạc, chống sừng hoá (vita A), tham gia dẫn chuyển xung động thần kinh (vita B_1, B_6), hấp thụ canxi chống còi xương, loãng xương (vita D), tham gia tạo máu (vita B_{12}) ..... Thiếu (đói) vitamin thường phối hợp với thiếu năng lượng và protid, tuy nhiên cũng có những bệnh lý điển hình do thiếu vitamin.

a) Thiếu vitamin B_1(bệnh beriberi):

Vitamin B_1 là coenzym của enzym khử carboxyl. Thiếu vitamin B_1 thì acid pyruvic bị ứ đọng lại gây độc, nhất là độc cho hệ thần kinh. Vitamin B_1 ức chế khử acetylcholine tham gia điều hoà quá trình dẫn chuyển các xung động thần kinh. Do vậy thiếu vitamin B_1, nhất là thiếu vitamin B_1 kéo dài làm viêm nhiều dây thần kinh ngoại vi dẫn đến tê bì, giảm cảm giác, giảm phản xạ, có thể bị phù. Một số trường hợp nặng có thể bị suy tim, suy hô hấp.

b) Thiếu vitamin A (bệnh khô mắt):

Vitamin A có vai trò bảo vệ niêm mạc, biểu mô. Thiếu vitamin A thì da, niêm mạc bị khô, sừng hoá, dễ bị tổn thương.

Tổ chức y tế thế giới cho biết, hàng năm có trên nửa triệu trẻ em bị mù, khoảng 6-7 triệu trẻ em bị thiếu vitamin A thể nhẹ và vừa. Ở nước ta, thiếu vita A và bệnh khô mắt cũng là một bệnh phổ biến ở các trẻ bị suy dinh dưỡng.

Biểu hiện sớm của bệnh là quáng gà, tiếp đến là khô kết mạc, khô giác mạc, loét và sẹo giác mạc, tổn thương đáy mắt ... Hậu quả bi thảm là mù, do đó phòng chống bệnh thiếu vitamin A cho trẻ em đang là vấn đề quan tâm của xã hội và y tế.

5. ĐÓI Ở TRẺ EM

5.1. ĐẶC ĐIỂM SINH LÝ VÀ CHUYỂN HOÁ Ở TRẺ NHỎ

- Diện tích da: cũng như các động vật non và động vật có cơ thể nhỏ bé, da trẻ em có *diện tích tương đối* (tính cho một kg cân nặng cơ thể) lớn hơn so với cơ thể trưởng thành. Do vậy số calo chuyển hoá cơ bản/ 1kg cân nặng cơ thể/ ngày của trẻ em lớn hơn so với người trưởng thành. Chuột nhắt có diện tích da/ 1kg cân nặng gấp 45 lần diện tích da/ 1kg cân nặng cơ thể của bò, do vậy chuyển hoá cơ bản ở chuột: 650 calo/ 1kg/ ngày, trong khi đó ở bò: 19 calo/ 1kg / ngày.

http://tieulun.hopto.org

- Quá trình đồng hoá lớn hơn dị hoá: Đòi hỏi nhiều năng lượng, nhiều chất hơn. Nếu bị đói thì nhiều hậu quả đến sớm và nặng.

- Cơ thể trẻ em chứa nhiều nước, lượng dự trữ ít. Cơ thể càng non thì nước chiếm tỷ lệ càng cao, trẻ sơ sinh có 80% là nước, trong khi đó người trưởng thành có 60-70% nước. Tổng lượng thức ăn hàng ngày cho 1kg cân nặng cơ thể của trẻ lớn hơn nhiều lần so với người trưởng thành. Do vậy, trẻ phải ăn nhiều bữa trong ngày.

- Khả năng huy động dự trữ kém, càng non thì thời gian chịu đói càng ngắn: chó sơ sinh chịu đói được 3 ngày, chó 2 tuần tuổi chịu đói được 10 ngày, chó trưởng thành có thể chịu đói được 45 ngày.

- Trẻ nhỏ luôn luôn hoạt động: luôn luôn phải chi phí năng lượng.

5.2. ĐẶC ĐIỂM ĐÓI Ở TRẺ EM

- Trẻ rất dễ bị đói, nhất là đói bệnh lý.

- Đói diễn ra nhanh, thời gian chịu đói ngắn. Thời gian chịu đói của trẻ sơ sinh chỉ bằng khoảng 1/10 - 1/20 thời gian chịu đói của người lớn. Trẻ bị đói sẽ chết khi trọng lượng cơ thể mới giảm khoảng 15 – 20%, người trưởng thành chỉ chết khi trọng lượng cơ thể giảm 45-50%.

- Nhanh chóng bị suy dinh dưỡng: người trưởng thành khi bị thiếu 15-20% số năng lượng thì cơ thể tìm cách thích nghi tạo cân bằng mới, trong hoàn cảnh đó trẻ sẽ bị suy dinh dưỡng.

- Cùng một mức độ đói, trẻ em bị suy dinh dưỡng sớm hơn, nhiều hơn và nặng hơn.

- Dễ cảm nhiễm: dễ bị các yếu tố môi trường tác động, đặc biệt dễ bị sốt nhiễm khuẩn và ỉa chảy ... tạo nên vòng xoắn bệnh lý làm cho suy dinh dưỡng càng nặng.

- Khả năng phục hồi khi được điều trị và nuôi dưỡng lại rất chậm.

- Có những thoái biến ở các tế bào, các mô như gan, ruột, tủy xương ...

- Một số dấu ấn của suy dinh dưỡng còn để lại khi cơ thể đã lớn, đáng chú ý là tầm vóc nhỏ bé ảnh hưởng đến năng suất lao động và học tập.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH TẾ BÀO

Mục tiêu

1. Trình bày nguyên nhân và cơ chế tổn thương tế bào.

2. Nêu những thích nghi tăng trưởng và biệt hoá tế bào trong bệnh lý.

1. NHẮC LẠI CẤU TRÚC, SINH LÝ, SỰ THÍCH NGHI VÀ CHẾT CỦA TẾ BÀO

1.1. CẤU TRÚC VÀ SINH LÝ

1.1.1. Màng tế bào

Kính hiển vi điện tử cho thấy màng tế bào có cấu trúc lipo-protein, gồm 4 lớp : hai lớp phân tử lipid (màu sáng) tách xa nhau, xen vào giữa là hai lớp phân tử protein (màu sẫm). Ngoài ra còn các phân tử protein riêng lẻ cài vào giữa lớp lipid có các chức năng truyền tin, vận chuyển, tiếp nhận (thụ thể)...

a) Sự trao đổi chất qua màng:

Có 3 cách:

- *Khuyếch tán thụ động*, do sự chênh lệch nồng độ của chất trao đổi ở hai bên màng; hiếm xảy ra, vì phải có sự chênh lệch nồng độ rất cao, đồng thời màng tế bào có cơ chế "bơm" các chất đó ra ngoài

- *Vận chuyển dễ dàng*, nhờ một phân tử "vận chuyển" (protein) gắn đặc hiệu và chuyển chất trao đổi vào bên trong, sau khi qua màng, tách ra, để chất tải lại quay ra ngoài; ví dụ sự vận chuyển glucose từ dịch gian bào vào tế bào.

- *Vận chuyển tích cực*: ngoài chất vận tải đặc hiệu, còn đòi hỏi năng lượng (ATP); do vậy có thể vận chuyển các chất ngược bậc thang nồng độ (từ "bơm" hay được sử dụng ở đây).

b) Nhập bào (endocytose):

Là hiện tượng đưa vật chất qua màng tế bào vào trong. Nếu màng tế bào lõm vào rồi mím lại để nhập các tiểu thể đặc thì gọi là thực bào (phago-cytose; phago: ăn, thực); nếu nhập một giọt lỏng thì gọi là ẩm bào (pinocytose; pino : uống, ẩm). Nếu là nhập các đại phân tử, gọi là vi ẩm bào (micropinocytose).

c) Xuất bào (exocytose):

Nang trong tế bào (chứa chất cần bài xuất) tiến sát tới vách tế bào, hoà màng, rồi mở ra một lỗ thông với ngoại bào để đưa các chất chứa trong nang ra ngoài. Chất xuất bào có thể là chất đào thải hay chất tiết.

http://tieulun.hopto.org

1.1.2. Bào tương

Gồm chất dịch (với các chất hoà tan) và các cấu trúc (gọi chung là bào quan). Trước đây, kính hiển vi quang học đã phát hiện một số cấu trúc và đặt tên theo hình thù; về sau kính hiển vi điện tử và các kỹ thuật phân tử cho phép phát hiện nhiều cấu trúc siêu vi với các chức năng của chúng.

a) Lysosom:

Còn gọi là *thể tiêu* (*lyse* : tiêu; *some* : thể) là những nang nhỏ (d=0,2-0,4μm) chứa các enzyn thủy phân rất mạnh, có thể phân hủy protid và glucid rất triệt để. Những nang chứa đối tượng tiêu hủy sẽ hoà màng với lysosom thành hợp nang và phản ứng tiêu chỉ thực hiện trong hợp nang này. Trong bệnh lý, thể tiêu giải phóng khối enzym ra khỏi nang (kể cả ra khỏi tế bào) sẽ có tác dụng phá hủy tế bào chủ (và các tế bào lân cận).

b) Mitochondrie:

Hay ty lạp thể (mito: tơ, ti; chondre : nến, lạp - gọi tắt : ti thể) có hình nến, chuỗi hạt, que..., (d=0,7-3,0μm), là nơi xảy ra phản ứng chuyển hoá các chất để tạo ra năng lượng (ATP) cho nhiều hoạt động của tế bào. Số lượng ty lạp thể nói lên mức hoạt động của tế bào.

c) Microsom hay vi thể (micro : vi; some : thể):

Là những hạt rất nhỏ, đứng đơn lẻ hoặc liên kết thành chuỗi (gọi là polysom, n=40-50 vi thể), phân bố rải rác hoặc bám vào lưới nội bào làm cho lưới trở thành sù sì. Microsom là nơi tổng hợp protein của tế bào, ví dụ tổng hợp các enzym (để tế bào thực hiện các phản ứng chuyển hoá), các kháng thể, albumin, insulin... (để xuất ra khỏi tế bào).

d) Bộ / lưới Golgy:

Được mô tả từ rất lâu dưới kính quang học, nay đã rõ cấu trúc chi tiết và chức năng. Đó là cấu trúc gồm những bao dẹt có thể tách ra thành những nang lớn di chuyển ra bề mặt tế bào để tống xuất các chất chứa bên trong. Chức năng lưới Golgy là thu thập các sản phẩm (chất thải, chất tiết) và bài xuất chúng. Do vậy các tuyến rất phong phú cấu trúc này.

e) Lưới nội tương (endoplasmic reticulum):

Gọi là lưới *nhẵn* nếu không có ribosom bám vào mặt ngoài, hoặc gọi là *xù xì* nếu có chúng. Lưới nội tương là một hệ thống ống liên thông với nhau, với bào tương và cả với môi trường bên ngoài tế bào. Đặc biệt, lưới còn thông với một khoảng trống ở quanh nhân. *Lưới nhẵn* có khả năng tổng hợp các sản phẩm glucid hoặc lipid (ví dụ tế bào gan khi sản xuất glucid và các loại lipid; tế bào kẽ ở tinh hoàn khi tổng hợp testosteron... rất giàu lưới này). Còn lưới xù xì, do có ribosom bám vào nên là nơi tổng hợp protid, do vậy rất phong phú ở tế bào gan (sản xuất các protid huyết tương), dạ dày (sản xuất pepsin), yên, cận giáp, tương bào... vì đều là những nơi sản xuất protein để tiết vào máu.

http://tieulun.hopto.org

g) Bộ khung tế bào (cytoskeleton):

Đó là cấu trúc dạng lưới gồm các vi ống (20-25 *nm* đường kính), các sợi actin mảnh (6-8 *nm*), sợi myosin dầy (15 *nm*) và các sợi kích cỡ trung gian khác (10 *nm*); Các ống siêu vi có chức năng vận chuyển ion, các phân tử nhỏ... , còn các sợi giúp tế bào biến hình, chuyển động (tại chỗ và dời chỗ), và có thể cả tiêu hủy yếu tố gây bệnh.

h) Không bào (vacuole):

Gọi thế vì trước đây coi đó là các nang rất lớn (thấy được dưới kính quang học) nhưng rỗng, không chứa gì; nay biết rõ nó là nơi chứa các chất thải, chất tích lũy, nơi xảy ra phản ứng tiêu (ví dụ, không bào do sự hợp nhất của lysosom với hạt thực bào - gọi là không bào tiêu hoá).

1.1.3. Nhân

Chứa ADN, mang thông tin di truyền của tế bào

Trong nhân tế bào, nói chung hai chuỗi ADN tồn tại ở dạng xoắn kép (bện vào nhau) và còn được bện lặp lại nhiều lần để tạo nên các nhiễm sắc thể. Tuy nhiên các nhiễm sắc thể chỉ tách rời nhau khi chuẩn bị phân bào.

1.2. THÍCH NGHI VÀ CHẾT

Tế bào cơ thể có khả năng tự điều chỉnh để thích nghi với chức năng của nó và tự bảo vệ trước các tác nhân gây tổn thương.

1.2.1. Thích nghi

Các tế bào có khuynh hướng tự duy trì các thông số sinh lý của môi trường bên trong của mình trong một phạm vi tương đối hẹp - tức là các chỉ số hằng định nội môi. Khi rơi vào các *stress sinh lý* hay một số *kích thích bệnh lý*, tế bào có thể thích nghi và vẫn duy trì được khả năng sống. Các đáp ứng thích nghi chủ yếu là :

(1) teo,

(2) phì đại

(3) quá sản

(4) metaplasia (biến hình)

mỗi dạng thích nghi trên sẽ được nói thêm ở các mục dưới.

Nếu bị vượt khả năng thích nghi, tế bào sẽ *tổn thương*, vẫn có khả năng *hồi phục* (vẫn sống sót) hoặc *không hồi phục* (*sẽ chết*). Điều này phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ và độ dài của stress và kích thích bệnh lý. Ví dụ, tế bào cơ tim có thể :

- *Phì đại* khi thích nghi với tình trạng quá tải của quả tim. Tim to lên mà số tế bào không tăng.

- Trường hợp cơ thể suy kiệt (ví dụ, do ung thư), tim nhỏ đi do từng tế bào cơ tim *teo* lại.

http://tieulun.hopto.org

- Nếu có hẹp mạch vành, tế bào cơ tim bị *tổn thương* do thiếu oxy (ta thấy nó phồng to, nhân đổi hình và bào quan thoái hoá), có thể *hồi phục* hay *không hồi phục* (chết) tùy mức độ hẹp và tùy thời gian co thắt mạch vành dài hay ngắn.

1.2.2. Chết tế bào

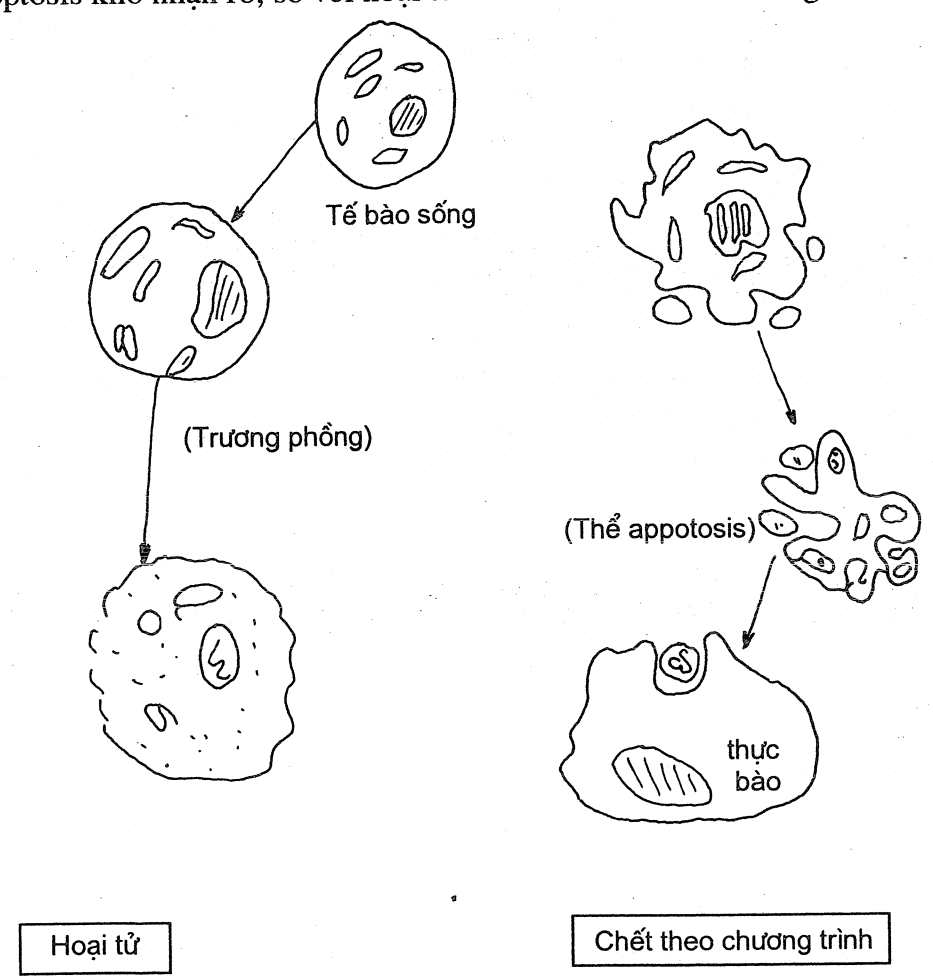
Tế bào có hai kiểu chết:

a) Hoại tử :

Hay gặp nhất là hoại tử đông, thường do thiếu nuôi dưỡng (thiếu oxy, thiếu cung cấp máu) và do một số chất độc. Đặc trưng bằng phồng to, biến tính protein trong bào tương và thoái hoá các bào quan. Dưới kính hiển vi quang học, tế bào nom như bị đông lại, nhất là nhân.

b) Apoptosis - chết theo chương trình:

Xảy ra khi tế bào già, hoặc khi hết chức năng. Sự thay đổi hình thái do apoptosis khó nhận rõ, so với hoại tử. Về hình thái tế bào dường như còn nguyên vẹn.



Chết tế bào do hoại tử hoặc theo chương trình

Trong bệnh lý đa số tế bào chết do hoại tử (về hình thái giống như bị đông lại sau khi trương phồng). Trong sinh lý tế bào chết theo chương trình (tế bào vỡ ra các mảnh nhỏ và bị thực bào)

http://tieulun.hopto.org

2. SINH LÝ BỆNH TẾ BÀO

2.1. NGUYÊN NHÂN GÂY TỔN THƯƠNG TẾ BÀO

Rất nhiều, và còn phổ biến hơn cả các nguyên nhân gây bệnh, từ những chấn thương lớn tác động lên cơ thể đến những sai sót trong cấu trúc gen.

2.1.1. Xếp loại nguyên nhân

Có thể xếp các nguyên nhân thành nhóm như dưới đây.

a) Thiếu oxy:

Nguyên nhân rất hay gặp, thường do thiếu cung cấp máu cho cơ quan, mô (thiếu máu tại chỗ) mà rất nhiều trạng thái bệnh lý có thể gây ra. Ngoài ra, thiếu oxy còn có thể xảy ra do lượng oxy trong máu toàn thân giảm (bệnh hô hấp, tuần hoàn, thiếu máu...) và do phân áp oxy trong không khí giảm.

b) Tác nhân vật lý :

Chấn thương cơ học, nhiệt độ, dòng điện, tia xạ, thay đổi đột ngột áp suất...

c) Hoá chất và thuốc :

Vô số hoá chất độc hoặc "không độc" có thể gây tổn thương tế bào, do độc tính bản thân, do nồng độ, do nơi tác dụng - với nhiều cơ chế : làm thay đổi tính thấm màng, gây rối loạn hoạt tính enzym, thay đổi áp suất thẩm thấu, phá hủy bào quan.... Ngay glucose, NaCl, oxy... nếu đủ nồng độ cũng có thể gây tổn thương và chết tế bào.

d) Phản ứng miễn dịch (xem : Tự miễn, Quá mẫn, Suy giảm, viêm):

e) Vi sinh vật, ký sinh vật :

Trực tiếp, hoặc thông qua độc tố và sản phẩm của chúng.

g) Sai sót gen, di truyền

Ví dụ, hồng cầu dễ tổn thương và tan vỡ khi thay đổi cấu trúc hemoglobin do một khuyết tật gen (xem Tạo máu).

h) Mất cân bằng dinh dưỡng

Nhất là chế độ ăn thiếu calo và protein (nguyên nhân quan trọng nhất gây chết tế bào ở các nước nghèo), ngoài ra còn do thiếu vitamin, yếu tố vi lượng. Chế độ ăn quá giàu dinh dưỡng cũng đang trở thành nguyên nhân gây tổn thương tế bào ở nước ta (dẫn đến béo phì, xơ vữa mạch, tiểu đường typ II...).

i) Tuổi

Có hiện tượng teo nhu mô (và tăng tế bào chứa mỡ) ở người già; ví dụ não người 80 tuổi chỉ nặng bằng 80% của một thanh niên 25 tuổi.

http://tieulun.hopto.org

2.1.2. Các cơ chế gây tổn thương tế bào

Ở mức phân tử, đến nay đã biết rõ cơ chế của rất nhiều tác nhân gây *tổn thương* tế bào. Chẳng hạn, cyanid làm bất hoạt cytochrom-oxydase ở ty lạp thể làm tế bào thiếu ATP; một số vi khuẩn có thể tạo ra enzym phospholipase làm thoái biến phospholipid của màng tế bào... Tuy nhiên, nhiều trường hợp người ta vẫn chưa rõ cơ chế chi tiết *gây chết* tế bào của các tác nhân đó.

Trước hết, nhiều cơ chế gây tổn thương đã sáng tỏ, nhưng không phải chúng đều gây chết tế bào.

Thứ hai, các đại phân tử, các enzym và bào quan trong tế bào phụ thuộc chặt chẽ nhau làm ta khó phân biệt đâu là tổn thương nguyên phát, đâu là thứ phát. *Thứ ba*, rất khó biết chính xác đến điểm nào thì tổn thương được coi là "không hồi phục" và "đã chết". *Cuối cùng*, dường như không có con đường chung cuối cùng cho cái chết của tế bào.

Do vậy, một cách tổng quát có thể nói :

*Đáp ứng của tế bào với kích thích gây tổn thương phụ thuộc vào loại, thời hạn, và mức độ tổn thương. Ví dụ liều thấp độc tố hoặc thiếu oxy ngắn hạn thì tổn thương có thể hồi phục. Ngược lại, sẽ không hồi phục (chết).

*Hậu quả của một kích thích gây tổn thương cũng phụ thuộc vào loại tế bào, tình trạng hiện tại của nó (dinh dưỡng, hormon...) và khả năng thích nghi. Cơ bắp ở chân có thể chịu thiếu oxy nhiều giờ mà vẫn hồi phục, còn cơ tim chỉ chịu được thiếu oxy 20 hay 30 phút sẽ tổn thương không hồi phục.

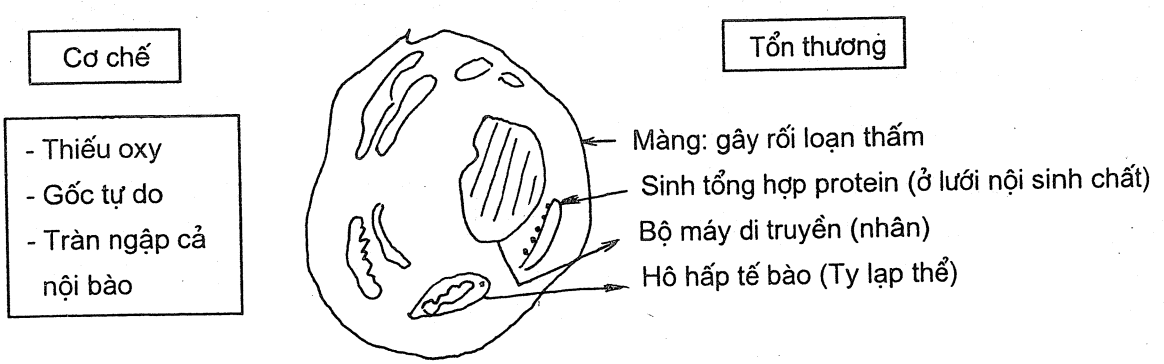
*Khó có thể xác định chính xác vị trí tổn thương về hoá sinh, dẫu vậy, bốn hệ thống nội bào đặc biệt hay bị tổn hại là :

1) màng tế bào - làm rối loạn áp lực thẩm thấu và nồng độ ion;

2) hô hấp tế bào - làm mất nguồn năng lượng sống của tế bào;

3) sinh tổng hợp protein; và

4) bộ máy di truyền.



Cơ chế chủ yếu và hậu quả tổn thương tế bào

http://tieulun.hopto.org

* Tích lũy các gốc oxy-hoá-khử và rối loạn các cơ chế duy trì hằng định calci nội bào rất hay gặp trong các tổn thương tế bào.

- Thiếu oxy rõ ràng có vai trò phổ biến trong bệnh sinh tổn thương tế bào, ví dụ khi thiếu máu tại chỗ. Kèm vào đó là các gốc tự do mang oxy (như O_2^-, H_2O_2, OH^+) sinh ra rất nhiều khi tế bào bị chiếu xạ, viêm, nhiễm hoá chất độc...) có tác dụng gây rối loạn siêu cấu trúc tế bào.

- Calci cũng có vai trò bệnh sinh rất phổ biến gây tổn thương tế bào. Calci tế bào bị giữ ở ty lạp thể và lưới nội tương, còn calci tự do ở nội bào được duy trì ở nồng độ (rất thấp : dưới 0,1μM) nhờ các chất vận chuyển đặc hiệu - phụ thuộc ATP - có chức năng bơm calci ra khỏi tế bào, để chống lại nồng độ calci cao gấp hàng ngàn lần ở ngoài tế bào (1,3mM). Khi thiếu oxy hoặc nhiễm độc tế bào thì calci ra khỏi chỗ chứa và từ ngoài tế bào khuyếch tán vào sẽ hoạt hoá hàng loạt enzym : *phospholipase* (gây tổn thương màng), *protease* (gây dị hoá cấu trúc và màng protein), *ATPase* (gây giảm ATP), và *endonuclease* (gây đứt gẫy chất di truyền)... Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp rối loạn calci chưa phải cơ chế chính gây chết tế bào.

2.2. CƠ CHẾ CÁC NGUYÊN NHÂN QUAN TRỌNG

2.2.1. Thiếu máu tại chỗ, tổn thương do giảm oxy

Đây là nguyên nhân rất phổ biến gây tổn thương và chết tế bào. Thiếu oxy có thể gây tổn thương hồi phục, không phụ thuộc hoàn toàn vào mức độ thiếu oxy mà còn phụ thuộc vào trạng thái của tế bào. Trường hợp nặng hơn, có thể tổn thương không hồi phục. Trong lâm sàng, việc cứu được những cơ thể ngạt rất lâu là nhờ hiểu biết về cơ chế tổn thương trên.

a) Tổn thương hồi phục:

- Tác dụng đầu tiên của thiếu oxy đối với tế bào là lên hệ hô hấp ái khí của tế bào, tức là quá trình phosphoryl-oxy-hoá ở ty lạp thể, hậu quả là giảm áp lực oxy nội bào, do đó giảm nặng nề sự *sản xuất ATP*, từ đó kéo theo các hậu quả khác do tế bào thiếu năng lượng hoạt động, gồm cả tăng nồng độ calci tự do, ngừng trệ các bơm ở màng tế bào (gây tích luỹ Na^+, và các sản phẩm chuyển hoá, đưa đến *trương phồng cấp diễn* tế bào), đồng thời mất K^+.

- Giảm sản xuất ATP còn kéo theo tăng nồng độ AMP sẽ kích hoạt enzym phospho-fructokinase, khởi phát con đường chuyển hoá yếm khí từ glycogen dẫn đến *cạn nhanh* chất này (biểu hiện bằng tế bào bắt màu nhạt với thuốc ruộm periodic acid Schiff : PAS), đồng thời tích lại acid lactic và các phosphat vô cơ gây giảm pH nội bào.

- Tiếp đó là ribosom tách khỏi lưới nội tương, và chuyển từ dạng polysom thành dạng monosom, đưa đến *giảm sinh tổng hợp protein.*

Đến đây nếu tình trạng giảm oxy nội bào không được loại trừ, sẽ gây tổn thương trầm trọng hơn các cấu trúc và chức năng của màng và ty lạp thể, đồng thời bộ khung của tế bào thay đổi về siêu cấu trúc (mất các micro-villie) và hình thành

http://tieulun.hopto.org

các điểm phình (bleb) trên bề mặt tế bào. Đây là điểm cuối cùng để tế bào còn có thể hồi phục nếu được tái cung cấp đủ oxy; nếu không, sẽ không hồi phục - tức, sớm hay muộn, sẽ chết.

b) Tổn thương không hồi phục

- *Về hình thái*, biểu hiện bằng hiện tượng *không bào hoá* nặng nề các ty lạp thể và sự tích đọng trong ty lạp thể các hạt chứa đầy calci; ngoài ra, còn tổn thương màng tương chất và trương phồng lysosom (phóng thích các enzym tiêu), mất protein, mất coenzym và acid nhân. pH giảm hơn nữa làm hoạt hoá một số enzym thủy phân nhất định càng làm thoái hoá các cấu phần của nhân và bào tương. Sau khi chết, tế bào nhanh chóng bị các enzym giải phóng từ lysosom làm thoái biến, đồng thời cả loạt enzym nội bào thoát ra ngoại bào (như các enzym transaminase, gặp trong viêm gan). Cái chết của tế bào rốt cuộc có thể được thay thế bằng một khối phospholipid lớn - được mô tả như những "myelin figures". Các kết tủa phospholipid này sau đó hoặc bị thực bào, hoặc tiếp tục giáng hoá thành các acid béo. Sự calci-hoá các cặn acid béo như vậy đưa đến sự tạo ra xà phòng calci (calcium soap).

Các chất protein từ tế bào thoát qua màng tế bào (bị tổn thương) ra môi trường ngoại bào giúp ta phát hiện tế bào loại nào bị tổn thương hay chết; ví dụ cơ tim chứa một isoforme đặc hiệu của creatin-kinase và troponin; còn gan (và nhất là ống dẫn mật) có chứa một isoform kháng nhiệt của phosphatase kiềm. Tổn thương không hồi phục và sự chết của tế bào trong các mô này thể hiện bằng tăng nồng độ các protein này trong máu.

- *Về cơ chế tổn thương không hồi phục*. Hậu quả của thiếu oxy tế bào như tả trên là do các enzym của lysosom tiêu hủy. Nhưng kể từ điểm nào coi là bắt đầu quá trình không hồi phục? và kể từ lúc nào coi như tế bào chết? Có hai hiện tượng đặc trưng cho sự không hồi phục.

Thứ nhất, ty lạp thể không quay lại chức năng của nó nữa (sự phosphoryl-oxy-hoá và tạo ATP) ngay cả khi tái cung cấp máu và oxy;

Thứ hai, sự rối loạn sâu sắc cấu trúc và chức năng *màng tế bào* làm cho nhiều chất tự do qua lại.

Bằng chứng tổn thương màng: (1) mất một lượng lớn phospholipid của màng - như khi gây thiếu máu gan - nếu tế bào gan giảm lượng phospho-lipid màng thì nó không hồi phục nữa. Hai cắt nghĩa : hoặc do phospho-lipases nội bào bị hoạt hoá do calci-cytosol tăng lên dưới tác dụng thiếu máu, hoặc do thiếu ATP nên không tổng hợp được phospholipid thay thế; (2) tổn thương bộ khung tế bào : do tăng calci nội bào làm cho các protease bị hoạt hoá, tiêu hủy bộ khung; (3) do các gốc oxy độc hại (đã đo được trên thực tế, nhất là khi được cấp máu lại) - do vậy có giả định cho rằng nguồn gốc chủ yếu của chúng là từ bạch cầu đa nhân thâm nhập vào vùng thiếu máu, chứ không phải có từ đầu (dù không tái cấp máu thì tế bào vẫn chết); 4) sản phẩm thoái hoá lipid tích lại trong các tế bào thiếu oxy (do giáng hoá phospholipid) và có tác dụng detergent lên màng tế bào.

http://tieulun.hopto.org

(Tóm lại, hypoxia làm rối loạn quá trình phosphoryl-oxy-hoá và tổng hợp ATP duy trì sự sống tế bào; tổn thương màng là thời điểm tổn thương không hồi phục;và calci là chất trung gian tiềm năng làm biến đổi cấu trúc trong cái chết tế bào)

2.2.2. Vai trò các gốc tự do trong tổn thương tế bào

Như đã nói trên, tái cấp máu cho một mô bị thiếu máu sẽ làm tăng nồng độ oxy tại chỗ và tạo thành các gốc tự do gây tổn thương tế bào. Cơ chế tổn thương này cũng gặp trong ngộ độc các hoá chất, chiếu tia, do oxy nồng độ cao, do các khí độc khác, do viêm, hoặc ở tế bào già...; ngoài ra, cũng gặp ở vi khuẩn bị thực bào, ở tế bào u bị đại thực bào nuốt...

Gốc tự do là các nhóm hoá học mang một electron đơn lẻ ở quỹ đạo ngoài; đó là trạng thái cực kỳ không vững bền, sẵn sàng phản ứng với các nhóm hoá vô cơ hay hữu cơ. Khi sinh ra trong tế bào, chúng lập tức làm thoái biến acid nhân cũng như các phân tử ở màng. Rồi các phân tử sau khi phản ứng với các gốc tự do lại tạo ra các gốc tự do mới và tiếp tục chuỗi phản ứng tắt dần.

Gốc tự do sinh ra trong tế bào bởi các nguyên nhân :

1. Do tế bào nhận các tia xạ (tử ngoại, X,); ví dụ khi H_2O bị bức xạ ion-hoá sẽ tạo ra các gốc tự do $H^{\cdot}$ và $OH^{\cdot}$.

2. Phản ứng oxy-hoá-khử vẫn xảy ra hàng ngày cũng tạo ra một số gốc tự do ($O_2^{-\cdot}$, H_2O_2, $OH^{\cdot}$, và sẽ bị các enzym thích hợp trung hoà đi.

3. Sự chuyển hoá các gốc ngoại lai (do enzym) cũng sinh được các gốc tự do nhất định, ví dụ khi chuyển hoá chất tetrachlorur carbon (CCl_4) ở gan.

Điều may mắn là các gốc tự do chỉ tồn tại rất ngắn, phần lớn tự hủy, đồng thời một phần bị các enzym nội bào hủy đi.

2.2.3. Tổn thương hoá học

Do một trong hai cơ chế sau :

- Hoá chất trực tiếp kết hợp với các phân tử hoặc các bào quan chủ yếu của tế bào; ví dụ, trong ngộ độc clorur thủy ngân thì thủy ngân gắn trực tiếp vào nhóm sulfydril của màng và các protein khác gây ức chế sự vận chuyển tích cực và làm tăng tính thấm. Nhiều chất hoá học chống ung thư và kháng sinh cũng gây độc tế bào bằng cơ chế trực tiếp. Theo cơ chế này thì tế bào nào sử dụng, hấp thu, bài tiết hoặc tập trung hoá chất sẽ bị tổn thương nặng nề nhất.

- Một số hoá chất không trực tiếp như trên nhưng chất chuyển hoá của chúng lại có độc tính. Chất chuyển hoá có thể gây độc theo cơ chế như trên (trực tiếp), nhưng chủ yếu là gây độc bằng cách tạo ra các gốc tự do. Ví dụ hoá chất công nghiệp CCl_4 tạo ra gốc tự do [$CCl_3^{\cdot}$] ở gan gây tự phân hủy màng tế bào và thoái hoá nhanh chóng lưới nội tương : chỉ chưa đầy 30 phút đã thấy giảm tổng hợp enzym và các protein huyết tương; chỉ trong vòng 2 giờ đã thấy trương phồng lưới nội tương nhẵn (SER) và ribosom đã tách khỏi lưới nội tương xù xì (RER). Tế bào gan không đưa được lipid ra ngoài vì không tổng hợp được apoprotein (chất kết hợp với triglycerid,

http://tieulun.hopto.org

giúp nó ra khỏi tế bào); kết quả, tạo ra hiện tượng được mô tả là "gan nhiễm mỡ". Tiếp sau là tổn thương ty lạp thể làm giảm sản xuất ATP, khiến rối loạn vận chuyển ion làm cho tế bào phồng to. Màng tương chất của tế bào tiếp tục tổn thương do các aldehyd béo sinh ra từ sự peroxid-hoá lipid trong SER. Kết thúc là dòng calci ùa vào tế bào làm chết nó.

2.3. CÁC DẠNG VÀ HÌNH THÁI HỌC CỦA TỔN THƯƠNG TẾ BÀO

Mọi stress và các ảnh hưởng có hại thoạt đầu tác động ở mức phân tử, nhưng ít lâu sau mới biểu hiện bằng những thay đổi hình thái để ta quan sát được. Thời gian chờ đợi để có những thay đổi hình thái (nói lên tế bào thích nghi, tổn thương hay chết) phụ thuộc vào độ nhạy các phương pháp mà ta dùng để phát hiện chúng. Với kỹ thuật mô hoá và siêu vi, tác nhân gây hại là thiếu oxy, thì thời gian này là phút-giờ, nhưng dùng hiển vi quang học hoặc mắt thường thì lại là giờ-ngày. *Chương này sẽ thảo luận về :*

- Các kiểu (mẫu) tổn thương hồi phục của tế bào;
- Các kiểu chết của tế bào sau tổn thương không hồi phục;
- Chết theo chương trình của tế bào (chết do "tự tử");
- Các biến đổi tế bào do các kích thích thường xuyên và mạn tính;
- Sự tích tụ các chất trong nội bào như hậu quả rối loạn chuyển hoá hoặc tích luỹ thừa.

2.3.1. Các dạng tổn thương cấp diễn của tế bào

a) Tổn thương hồi phục:

Còn gọi là tổn thương thuận nghịch. Kính hiển vi quang học mô tả hai loại hình thái tổn thương : *phồng* và *tích mỡ*. Phồng là do rối loạn trao đổi ion qua màng, còn tích mỡ (thể hiện bằng xuất hiện các không bào mỡ ở bào tương) là do thiếu oxy và do nhiều chất độc khác như đã nói ở trên. Đó là các loại tổn thương phổ biến mà điển hình là hay gặp ở gan và tim.

- *Trương phồng tế bào* : là biểu hiện đầu tiên của hầu hết các dạng tổn thương tế bào, tuy khó quan sát sớm dưới hiển vi quang học nhưng dễ phát hiện nếu quan sát toàn cơ quan. Nếu hầu hết tế bào cơ quan bị trương phồng cơ quan sẽ có màu tái xám, cứng, và tăng trọng. Dưới kính hiển vi có thể thấy các không bào nhỏ, sáng, trong bào tương. Loại tổn thương hồi phục này đôi khi được gọi là "phù" hoặc "thoái hoá không bào", có thể gặp ở tế bào gan do ngộ độc rượu mạn tính. Tổn thương siêu vi thể gồm có: (1) màng tế bào phình ra (nom như các núm), sần sùi, hoặc có các microvilli và tách khỏi bào tương; (2) ty lạp thể phồng lên và xuất hiện các điểm vô định hình đậm đặc phospho-lipid; (3) dãn rộng lưới nội tương, tách bỏ các ribosom và phân ly các polysom; và (4) biến đổi nhân thể hiện ở sự phân ly hạt và sợi.

http://tieulun.hopto.org

2.3.2. Hoại tử

a) Khái niệm

Đó là một chuỗi thay đổi hình thái học của tế bào dẫn đến làm chết tế bào trong một mô *đang sống*. Như vậy, một mô sống được đưa vào bảo quản trong dung dịch cố định cũng chết hết các tế bào, nhưng không chết do hoại tử vì tế bào không trải qua chuỗi biến đổi về hình thái.

Theo nghĩa dùng thông thường, hoại tử là (1) những biến đổi mô học chung (2) liên quan đến tổn thương không hồi phục (3) dẫn đến cái chết của tế bào (4) do các tác nhân từ bên ngoài.

Hay gặp là dạng *hoại tử đông*, đặc trưng bằng trương phồng tế bào, biến tính protein bào tương và thoái hoá các cơ quan tử trong tế bào. Nó khác với "chết theo chương trình".

b) Biểu hiện hình thái học của hoại tử

Là kết quả của hai quá trình cạnh tranh nhau: 1) sự tiêu hủy tế bào do enzym; 2) do biến tính protein. Ví dụ do các enzym thủy phân *sinh ra* trong quá trình hoại tử (gây *tự tiêu* : autolyse), hoặc do lysosom *giải phóng ra* khi viêm (gây heterolysse). Quá trình này đòi hỏi hàng giờ, do vậy không gặp trong nhồi máu cấp cơ tim (gây chết cơ thể và tế bào quá nhanh). Mặc dù những biến đổi siêu vi nhỏ nhất có thể thấy được trong vòng 20-40 phút khi tế bào cơ tim chết, và sau 2 giờ phát hiện được các enzym cơ tim giải phóng vào máu, thì những nét mô học cổ điển của hoại tử vẫn không xuất hiện sau 4-12 giờ sau khi tổn thương không hồi phục đã xảy ra.

Thuốc nhuộm eosin (ký hiêu E) khi kết hợp với các chất ưa acid (như protein biến tính trong tế bào tổn thương) sẽ cho mầu đỏ, còn thuốc nhuộm hematoxylin (ký hiệu H) cho màu xanh để phát hiện các chất ưa kiềm, ví dụ ARN trong bào tương. Đó là biện pháp thông thường vẫn được sử dụng để nghiên cứu tổn thương tế bào.

Khi được nhuộm như nói trên, tế bào tổn thương còn có vẻ trong suốt hơn trước, chủ yếu do mất các hạt glycogen và do đó trở nên thuần nhất hơn. Khi các enzym làm thoái biến cơ quan tử nội bào, bào tương sẽ bị không bào hoá và xuất hiện các đám loang lổ như sâu ăn. Sau hết, có thể xảy ra hiện tượng calci-hoá các tế bào chết.

Còn biến đổi nhân gồm 3 dạng đều do thoái hoá không đặc hiệu của ADN. Tính ưa kiềm của chromatin có thể giảm đi do hoạt tính thứ phát của ADN-ase, gọi là hiện tượng *tiêu nhân* (kariolysis). Dạng thứ hai (gặp cả ở chết theo chương trình) là nhân đặc lại, tập trung ADN làm tăng tính ái kiềm - gọi là *nhân đông* (pyknosis). Và cuối cùng là nhân vỡ ra thành mảnh, gọi là *vỡ nhân* (karyorrhesis). Sau 1-2 ngày nhân tế bào chết hoàn toàn tiêu biến mất.

Khi tế bào trải qua các biến đổi như vừa tả trên, khối mô hoại tử có thể biểu hiện bằng các dạng khác nhau tùy thuộc vào quá trình nào ưu thế : thoái hoá do enzym hay do biến tính protein. Mặc dù thuật ngữ đã cũ kỹ, chúng vẫn được sử dụng và ý nghĩa của chúng vẫn được các nhà lâm sàng và bệnh học hiểu rõ. Khi biến tính protein là nguyên phát, sẽ xuất hiện cái gọi là *hoại tử đông* (coagulative necrosis).

http://tieulun.hopto.org

Nếu tiêu hủy do enzym chiếm ưu thế, ta có *hoại tử lỏng* (liquefactive necrosis). Trong một số trường hợp riêng, ta còn có *hoại tử mỡ* (fat necrosis) và hoại tử pho mát, hay ở Việt Nam gọi là *hoại tử bã đậu* (caseous necrosis).

c) Vài loại đáng chú ý :

- *Hoại tử đông* bao hàm sự lưu giữ các nét cấu trúc cơ bản của tế bào đông trong một số ngày. Tác nhân gây tổn thương và hậu quả của nó gây biến tính protein, gồm cả các enzym, do vậy làm quá trình tiêu ngừng lại. Ví dụ trong nhồi máu cơ tim, các tế bào bị acid-hoá, đông lại, mất nhân và tồn tại hàng tuần ở dạng này rồi mới dần dần bị vỡ ra và bị thực bào làm tiêu hủy. Nguyên nhân phổ biến là thiếu oxy, gặp ở hầu hết các mô, trừ não.

- *Hoại tử lỏng* đặc trưng bằng các ổ nhiễm khuẩn (đôi khi do nhiễm nấm), tạo ra các yếu tố gây tích tụ bạch cầu. Chưa rõ nguyên nhân, các ổ hoại tử ở thần kinh trung ương do thiếu oxy cũng thuộc dạng này. Dù bệnh sinh thế nào, hoại tử lỏng cũng làm tiêu nhanh chóng các tế bào chết.

- *Hoại tử hoại thư* (gangrenous necrosis) mặc dù không phải là một dạng riêng nhưng vẫn hay được sử dụng ở ngoại khoa. Thuật ngữ này mô tả sự hoại tử đông do thiếu oxy (thường ở chi). Nếu có cả nhiễm khuẩn (thêm yếu tố hoại tử lỏng) thì gọi là "hoại tử ướt".

- *Hoại tử bã đậu* là một dạng khác, thường tập trung thành ổ trong nhiễm lao, đặc trưng bằng một khối chất màu trắng ở trung tâm ổ hoại tử, giống như bã đậu. Vi thể, ổ hoại tử gồm các mảnh dạng hạt, không cấu trúc, không định hình, nằm trong một vòng viêm hạt. Khác hoại tử đông, ở đây kiến trúc mô hoàn toàn bị xóa hết.

- *Hoại tử mỡ* là một thuật ngữ khác được chấp nhận mà bao hàm một dạng đặc trưng của hoại tử. Thường thì nó biểu thị sự phá hủy mỡ điển hình xảy ra sau tổn thương tụy. Đó là do sự giải phóng mang tính bệnh lý, các enzym tụy vào nhu mô lân cận hoặc vào ổ bụng (gặp khi viêm tụy cấp), làm tiêu hủy màng các tế bào mỡ và làm thủy phân các ester triglycerid trong tế bào. Sự giải phóng acid béo cùng với calci tạo ra một vùng lớn thấy được bằng mắt thường, có màu trắng như phấn (hiện tượng hoá-xà phòng).

Thường thì ở cơ thể sống hầu hết tế bào hoại tử được thanh toán bằng các enzym và bằng thực bào. Nếu không, hoặc còn sót lại, chúng có xu hướng thu hút muối calci và dần bị calci-hoá, gọi là *calci-hoá teo đét.*

2.3.3. Chết theo chương trình

Chết theo chương trình (apoptosis, nghĩa đen là "rơi khỏi") là cách chết khác và quan trọng của tế bào, cần được phân biệt với hoại tử đông. *Chết theo chương trình gặp trong một số quá trình sinh lý, như :*

1) sự phá hủy theo chương trình của các tế bào trong tạo thai, như khi trứng làm tổ, khi tạo cơ quan và khi thoái triển.

2) thoái triển sinh lý phụ thuộc hormon, như nội mạc dạ con khi thấy kinh, tiết sữa sau khi cai sữa; hoặc thoái triển bệnh lý do teo sau khi thiến...

http://tieulun.hopto.org

3) chết trong các quần thể đang phân triển, như biểu mô ruột, hoặc trong các u...

4) chết do tự phản ứng của các tế bào T trong tuyến ức, của lympho-bào đối lymphokin, hoặc do tế bào T gây độc làm chết (do Tc)...

Chết theo chương trình thường gồm từng tế bào riêng lẻ hoặc một cụm tế bào mà khi nhuộm H&E thấy trên tiêu bản là những đám có hình tròn hoặc bầu dục, với bào tương màu đỏ - nói lên sự biến tính của protein. Chromatin nhân đậm đặc lại và kết tụ ở dưới màng nhân thành những đám có hình thù và kích thước khác nhau. Cuối cùng, có hiện tượng vỡ nhân : đó là ADN bị đứt gãy do ADN-ase nội sinh. Từ đây, tế bào nhanh chóng co lại, tạo ra các chồi bào tương và đứt gãy ra thành cái gọi là "thể apoptosis" hình nang có màng bọc, trong chứa các chất hoà tan và cơ quan tử của tế bào - sẽ bị thực bào.

Quá trình chết theo chương trình gồm 5 bước, với sự thay đổi của bào quan tế bào, có thể tóm tắt (hình vẽ) như sau :

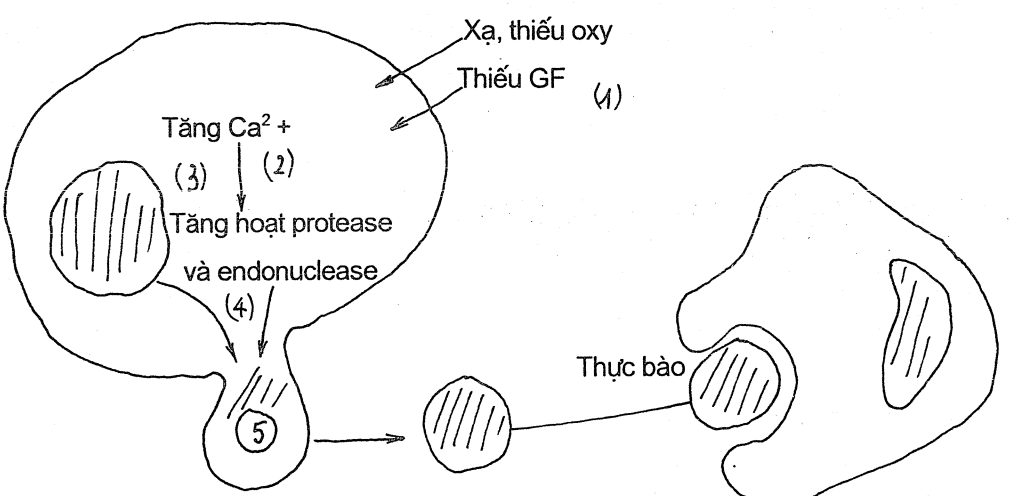
(1). Các tác nhân kích thích *bên ngoài*, gồm thiếu hormon hoặc các yếu tố sinh trưởng (growth factors); tương tác giữa thụ thể với chất kích thích (TNF, FAS); các tổn thương do tia xạ, độc tố, gốc tự do... và kích thích *bên trong* làm hoạt hoá protease (ví dụ trong tạo thai);

(2). Tăng calci nội bào làm hoạt hoá protease;

(3). Từ đó là một dòng thác phản ứng thoái biến, gồm cả hoạt hoá endonuclease làm gãy đứt chromatin nhân;

(4). Thoái hoá bộ khung tế bào. (xem dưới);

(5). Tạo các thể apoptosis, trên bề mặt có các phân tử gắn được vào đại thực bào.



Trình tự (giả thuyết) 5 bước của chết theo chương trình

(1): Các kích thích nội và ngoại bào làm tăng hoạt tính protease và (hoặc) tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào. Ví dụ do xạ, gốc tự do độc tố, giảm yếu tố sinh trưởng GF (từ ngoại bào) hoặc sự hủy lysosom, tăng Ca^{2+} (từ nội bào).

(2) Giải phóng và hoạt hoá enzym protease gây tự tiêu.

(3) Hoạt hoá endonuclease gây hủy nhân

(4) Thoái hoá bộ khung

(5) Tạo các mảnh (bong, vỡ) cho quá trình thực bào.

http://tieulun.hopto.org

Bảng 1. So sánh hoại tử đông và apoptosis

Tiêu chuẩn	Hoại tử đông	Apoptosis
Tác nhân	Thiếu oxy	Sinh lý, bệnh lý
Mô học	Phồng tê bào; hoại tử đông; gẫy vỡ bào quan	Tế bào đơn; chromatin đậm đặc; các thể apoptosis
Giáng hoá ADN	Hỗn độn, khuyếch tán	Bên trong nhân
Cơ chế	Thiếu ATP; tổn thương màng; tổn thương do gốc tự do	Hoạt hoá gen; endonuclease nội sinh; protease
Phản ứng mô	Viêm	Không viêm; thực bào các thể apoptosis

2.3.4. Thay đổi bào quan trong quá trình tổn thương và chết tế bào

a) Thay đổi bộ khung tế bào:

Đó là cấu trúc dạng lưới gồm *các vi ống* (20-25 *nm* đường kính), *các sợi actin mảnh* (6-8 *nm*), *sợi myosin* dầy (15 *nm*) và các sợi trung gian khác (10 *nm*); với chức năng chung là giúp tế bào biến hình, chuyển động (tại chỗ và dời chỗ) và tiêu hủy yếu tố gây bệnh. Ví dụ khuyết tật về bộ khung hay được nêu là trong bệnh Chédiak-Higashi khiến bạch cầu đa nhân không hợp nhất được vật thực bào (phagosom) với lysosom sau khi thực bào. Trong trường hợp khác, khuyết tật làm cho tinh trùng kém di chuyển (vô sinh nam), hoặc nhung mao hô hấp thành bất động (hội chứng Katargener). Khi tế bào gan bị ngộ độc rượu mạn tính, các sợi trung gian tăng sinh và tích tụ lại.

b) Dị hoá lysosom:

Lysosom là những nang 0,2-0,8 μ*m* đường kính, trong chứa các enzym thủy phân (tiêu) protid và glucid rất mạnh. Lysosom hoà màng với các bọc chứa đối tượng cần tiêu hủy để thực hiện chức năng của nó. Tùy theo đối tượng là ngoại nhập (ví dụ, vi khuẩn hay hồng cầu già bị thực bào), hoặc là một bào quan bị hại của bản thân tế bào mà gọi là thực bào tạp loại (heterophage) hay tự thực bào (autophage). Trường hợp không tiêu được thì đối tượng tích đọng trong tế bào và được giải phóng ra khi tế bào chết (như vi khuẩn lao, hạt than và silic, chất lipofuscin..) để chuyển sang tế bào thực bào khác. Có trường hợp chỉ tiêu nửa chừng do bản chất đối tượng; hoặc nếu do hệ enzym bị khuyết tật bẩm sinh thì sự tích đọng các sản phẩm trung gian xảy ra trong toàn thân.

- *Biến đổi ty lạp thể.* Rất hay gặp trong tổn thương cấp tính hoặc trong chết tế bào. Ty lạp thể khổng lồ gặp ở gan trong suy dinh dưỡng hoặc trong ngộ độc rượu mạn tính.

http://tieulun.hopto.org

- *Lưới nội tương nhẵn* (smooth endoplasmic reticulum : SER). Vai trò trong bệnh lý của nó được biết do những trường hợp bệnh nhân quen thuốc barbiturat gây một cảm ứng làm cho SER ở tế bào gan phát triển rất mạnh. Cơ chế là thuốc trên bị phân hủy do một enzym khử nhóm methyl có ở SER. Về sau còn thấy thêm enzym khử methyl-oxy-hoá này còn có vai trò rất lớn trong khử các hợp chất khác, như steroid, rượu, aryl hydrocarbon, hoá chất trừ sâu...), nhờ vậy chúng dễ hoà tan và dễ đào thải - trước đây được mô tả như khả năng "khử độc" của gan.

- *Các protein shock nhiệt* (Head-Shock-Protein : Hsp). Trong quá trình tiến hoá, nhiều loài đáp ứng với những kích thích khác nhau gây tổn thương tế bào bằng cách sản xuất một loại protein, có tên protein shock nhiệt (Hsp), với chức năng thích nghi, sửa chữa. Đó là tên gọi khi phát hiện ra chúng lần đầu tiên (thí nghiệm với ấu trùng ruồi bị đặt trong môi trường tăng nhiệt độ từ 4^0 lên5^0). Các tế bào bình thường chỉ sản xuất loại Hsp 60 và Hsp 90 có vai trò "giữ nhà", gồm các chức năng như làm gấp nếp, khử vón tụ và vận chuyển các protein khác trong nội bào. Do vậy chúng còn có tên chaperonin (chất kèm cặp). Khi có kích thích gây tổn thương, tế bào sản xuất loại Hsp 70 có vai trò sửa chữa các polypeptid và protein bị biến tính (duỗi ra) bằng cách tái gấp nếp. Loại Hsp 76 acid amin (tên : *ubiquitin*, nghĩa là chất có mặt phổ biến) luôn luôn gắn chặt với các protein đã biến tính nặng nề, và do vậy là chất chỉ điểm cho sự phân hủy do các protease ngoài lysosom. Đã phát hiện sự sản xuất chúng trong nhồi máu cơ tim, thiếu máu cấp thần kinh...

2.3.5. Tích đọng nội bào

Trong một số hoàn cảnh, tế bào tích chứa với số lượng bất thường các chất khác nhau, tạm thời hay lâu dài, vô hại hay có hại (gây tổn thương). Các chất này có thể do tế bào tự sản xuất, hoặc do tiếp nhận từ ngoại bào.

Có ba kiểu tích đọng :

- Chất tích đọng là nội sinh, bình thường, nhưng sản xuất quá mức, hoặc do dị hoá bị chậm lại. Ví dụ hay gặp là tích đọng mỡ trong tế bào gan.

- Chất tích đọng là nội sinh, cấu trúc bình thường hoặc bất thường, nhưng không thể dị hoá được do khuyết tật enzym (hầu hết bẩm sinh).

- Chất tích đọng là ngoại sinh, tích đọng được là do tế bào không phân hủy được và không thải xuất được. Ví dụ nhiễm bụi silic ở phổi.

a) Thâm nhiễm mỡ (steatosis, fatty infiltration):

Rất hay gặp, khi có sự tích đọng bất thường các triglycerid trong tế bào nhu mô, nhất là tế bào gan - nơi chủ yếu chuyển hoá mỡ. Tuy vậy còn hay gặp ở tim, cơ vân, thận và các nơi khác. Nguyên nhân thường do độc chất, suy dinh dưỡng, tiểu đường, béo phì, và thiếu oxy. Với gan, nguyên nhân quan trọng là ngộ độc rượu mạn tính.

- Bất kỳ bước chuyển hoá triglycerid nào ở gan cũng có thể bị rối loạn để đưa đến nhiễm mỡ cho tế bào gan. Acid béo hấp thu hay huy động từ mô mỡ đều tới gan để được ester-hoá thành triglycerid để sau đó chuyển hoá thành cholesterol hoặc phospholipid; hoặc được oxy-hoá thành thể ceton. Gan cũng tổng hợp acid béo từ

http://tieulun.hopto.org

acetat. Gan loại bỏ lượng triglycerid thừa bằng cách sản xuất một protein có tên *apoprotein* để kết hợp với mỡ (thành lipo-protein) vận chuyển ra khỏi tế bào.

- Các độc tố gan, phổ biến nhất là rượu, làm biến đổi chức năng SER và ty lạp thể; còn CCl_4 và dinh dưỡng thiếu protein thì làm giảm sản xuất apoprotein; thiếu oxy sẽ ức chế sự oxy-hoá các acid béo; đói mạn tính làm tăng huy động acid béo từ mô mỡ tới gan.

- Kết quả bệnh lý tùy thuộc nguyên nhân và mức độ tích đọng mỡ. Nếu nhẹ, nó chưa gây suy giảm chức năng tế bào; nếu nặng hơn nó có thể gây suy giảm tạm thời, hoặc chỉ suy giảm không hồi phục một số chức năng nhất định. Nặng nhất, nhiễm mỡ đưa đến *thoái hoá mỡ* (không hồi phục), tế bào sẽ chết. Tuy nhiên, nếu tác nhân gây bệnh rất nặng, tế bào chết mà không nhất thiết trải qua giai đoạn nhiễm mỡ.

Gan: Nếu nhiễm mỡ nhẹ có thể không biểu hiện bệnh lý về chức năng. Đó là do khả năng hoạt động bù to lớn của gan. Tuy nhiên, cơ quan to lên và từ màu hồng chuyển sang vàng; trường hợp kỷ lục gan có thể nặng 3-5 kg, vàng rực, mềm, và bóng nhẫy. Dưới kính hiển vi quang học, tế bào gan có nhiều không bào chứa mỡ, nếu bệnh tiến triển các không bào hợp nhau lại tạo ra những khoảng sáng, đẩy nhân ra ngoại vi. Có khi tế bào bị vỡ, các nang khổng lồ bị tung ra và hợp lại tạo thành cái gọi là "túi mỡ" (fatty cyst).

Tim : Mỡ tích đọng dưới dạng giọt nhỏ mà nguyên nhân dễ gặp là thiếu oxy. Nếu thiếu oxy nhẹ, kéo dài (ví dụ, trong bệnh thiếu máu nặng), mỡ sẽ đọng thành ổ trong tế bào, tạo nên những dải sáng màu vàng xen giữa các dải đỏ nâu sẫm (da hổ). Khi thiếu oxy nặng (co thắt mạch vành) hoặc viêm cơ tim (ví dụ, do bạch hầu) thì hình ảnh tế bào cơ tim đồng nhất hơn.

Tế bào ống thận : Có thể thâm nhiễm mỡ, thoái hoá mỡ, do sự tái hấp thu quá tải lipid trong hội chứng thận hư.

b) Tích đọng cholesterol:

Các tế bào thường không bị tích đọng chất này cũng như ester của nó. Trong một số trường hợp bệnh lý, đại thực bào có thể phải thực bào những tế bào hoại tử hoặc ẩm bào từ huyết tương chứa nhiều cholesterol. Các đám nang nhỏ chứa cholesterol trong bào tương khiến trông như đám bọt. Trong bệnh xơ vữa động mạch, tế bào cơ trơn và đại thực bào chứa đầy các không bào mỡ, gồm cả cholesterol, dạng tự do cũng như dạng ester-hoá; điều này khiến các mảng vữa xơ có màu vàng đặc trưng và liên quan tới quá trình bệnh sinh. Khi có mặt ở mô liên kết dưới da, ở gân, các cụm đại thực bào chứa cholesterol tạo ra những khối có tên là *u vàng* (xanthomas).

c) Tích đọng protein:

Ít gặp, thường tạm thời và không gây hậu quả bệnh lý. Một ví dụ : ở tế bào ống lượn gần của thận khi phải ẩm bào quá nhiều protein mà cầu thận thải ra trong viêm cầu thận. Các giọt protein hợp nhất với lysosom tạo ra các hạt màu hồng, trong, nằm ở bào tương, thường nhanh chóng mất đi khi bệnh thuyên giảm. Trường hợp khác,

http://tieulun.hopto.org

khi tương bào tổng hợp kháng thể với cường độ cao ở lưới nội tương xù xì (RER), ta thấy xuất hiện các bọc chứa Ig hình tròn, màu đỏ, có tên là *thể Russel*.

d) Tích đọng glycogen

Thường do rối loạn chuyển hoá glucid nói chung, hoặc glycogen nói riêng. Nhuộm thường, có thể thấy các không bào chứa glycogen trong bào tương. Khi chuẩn bị tiêu bản mô học bằng chất cố định không chứa nước (để khỏi mất một lượng glycogen hoà tan) và nhuộm đặc hiệu glucid (thuốc nhuộm PAS) thì sự tích đọng càng dễ quan sát : các không bào chứa glycogen là những hạt tròn màu đỏ tím. Trong bệnh tiểu đường, glycogen tích đọng ở ống thận, gan, cơ tim và tế bào β của đảo tụy. Một bệnh bẩm sinh (thiếu enzym giáng hoá glycogen) làm chất này tích đọng trong gan và một loạt mô khác (cùng chung nguồn gốc bào thai) dẫn đến chết tế bào.

e. Sắc tố (chất màu)

Có thể từ ngoài cơ thể xâm nhập và tích đọng trong một loại tế bào, như các vết xăm trên da. Trong bệnh lý đó là trường hợp do hít thở lâu dài khói hắc ín có trong thuốc lá (người nghiện), hoặc khói bốc lên khi nấu thủ công nhựa trải đường(trong bệnh nghề nghiệp),

Có thể sắc tố là nội sinh, như chất melanin (hắc tố), lipofuscin, hemosiderin và các sản phẩm dẫn xuất của hemoglobin...

- *Lipofuscin:* Là loại sắc tố nói lên sự "hao mòn và hư hỏng" (wear and tear) của cơ thể - đó là một chất không tan trong nước, tồn tại ở dạng hạt màu vàng nâu trong nhiều mô, nhất là tim, não, gan và nếu số lượng đủ lớn thì gây ra hiện tượng gọi là "teo nâu" (brown atrophy), biểu hiện dưới kính hiển vi điện tử là các hạt đậm đặc quanh nhân gồm sắc tố kết hợp với lipid và protein - hậu quả của tác động gốc tự do lên các lipid không tan của màng bào quan. Bản thân hạt không gây hại nhưng là chứng tích tác hại (gây tổn thương tế bào) trong quá khứ của các gốc tự do.

- *Melanin:* Có màu nâu đen do các tế bào melanocyt ở da sản xuất ra sau một chuỗi chuyển hoá tyrosin (một acid amin), với vai trò chống lại tác hại của tia cực tím từ mặt trời. Các tế bào tạo sừng (keratinocyt) và đại thực bào ở quanh đấy có thể tích lũy melanin do melanocyt tiết ra, làm cho da, lông, tóc, mắt có màu đặc trưng. Trường hợp bất thường, sự tích lũy melanin có thể tạo thành vết tàn nhang hoặc vết hắc tố lớn (vết "bớt").

- *Hemosiderin:* Là dẫn xuất từ sự chuyển hoá hemoglobin tồn tại dưới dạng các hạt vàng - nâu và được tích đọng trong các mô khi tại chỗ có hiện tượng thừa sắt. Bình thường, sắt được dự trữ bằng cách kết hợp với một protein có tên apoferritin (để tạo ra các micelle *ferritin*) tồn tại trong gan và tủy xương. Hemosiderin chính là dạng kết tụ của các micelle *ferritin* khi chúng quá thừa. Bình thường, hemosiderin tích lũy ở bạch cầu đơn nhân và đại thực bào ở tủy xương, gan, lách : đó là nơi thoái hoá mạnh mẽ hồng cầu. Ngoài ra, mọi tích lũy hemosiderin khác đều là bệnh lý.

Thừa sắt tại chỗ thường gặp ở các ổ xuất huyết nội - sau ít lâu tạo ra một vết bầm tím, với quá trình diễn biến qua các bước sau : hồng cầu tan, phần vỏ bị thực

http://tieulun.hopto.org

bào, còn hemoglobin bị thoái biến bởi lysosom, tạo ra protid (globin) rồi acid amin. Phần *hem* của nó bị tách sắt ra và tích đọng tại chỗ dưới dạng hemosiderin (vàng nâu), phần còn lại của nhân hem thì tiếp tục biến đổi qua các chất biliverdin (xanh lá cây), bilirubin (đỏ mật).

Trường hợp tích đọng hemosiderin hệ thống có tên là chứng *nhiễm hemosiderin* (hemosiderose) : ngoài sự tích đọng tăng vọt ở tủy xương, lách, gan, hạch, chất này còn tích lũy ở đại thực bào và nhu mô mọi cơ quan khác khiến chúng có màu đồng thiếc. Hay gặp khi : (1) chế độ ăn quá thừa sắt; (2) cơ thể không sử dụng được sắt; (3) bệnh tan huyết nặng hoặc liên tục; và (4) truyền máu lượng lớn hoặc truyền máu liên tục.

2.3.6. Calci-hoá bệnh lý

Rất hay gặp sự lắng đọng bất thường các muối calci vào tế bào, kèm vào đó là một tỷ lệ nhỏ các muối khác (sắt, magiê...). Khi calci lắng đọng vào các tế bào và mô đã chết, ta gọi là sự "*calci-hoá loạn dưỡng*" (dystrophic calcification). Nó xảy ra ngay cả khi nồng độ Ca^{++} hoàn toàn không cao trong máu và sự chuyển hoá calci hoàn toàn không bị rối loạn.

Ngược lại, các muối calci lắng đọng vào các tế bào và mô đang sống - có tên "calci-hoá di căn" (metastaric calcification - thường xảy ra khi có rối loạn chuyển hoá calci dẫn đến tình trang tăng ion calci (Ca^{++}) trong máu.

a) Calci-hoá loạn dưỡng :

Xảy ra ở vùng hoại tử các loại, nhưng dễ gặp ở hoại tử trong mảng xơ vữa, nhất là xơ vữa ở động mạch chủ và các động mạch lớn. Ngoài vai trò là chứng tích của một hoại tử cũ, đôi khi calci-hoá loạn dưỡng cũng gây rối loạn thứ phát chức năng cơ quan; chẳng hạn calci hoá do tuổi già hoặc calci hoá khi van tim bị tổn thương... đều làm chức năng cơ quan rối loạn thêm. Một nguyên nhân quan trọng gây hẹp van động mạch chủ ở người già là do van này bị calci hoá.

Bất kể vị trí, calci-hoá loạn dưỡng biểu hiện dưới dạng những hạt (hoặc khối) trắng, mịn, thường kết lại như sỏi (vôi hoá). Đôi khi một hạch lympho bị lao bị calci-hoá biến thành một viên sỏi (stone ; đá). Về mô học, sự calci-hoá loạn dưỡng biểu hiện như sự lắng đọng ái kiềm ở *bên trong* (và) hoặc *bên ngoài* tế bào. Do vậy, có thể hình thành một xương dị loại từ một ổ calci-hoá.

Bệnh sinh của calci-hoá loạn dưỡng cũng tương tự sự tạo xương, điểm khác biệt là không tạo các tinh thể calci phosphat trên sụn, mà là trên các tế bào thoái hoá hoặc chết, cụ thể là bắt đầu từ ty lạp thể của các tế bào đó, do chúng không còn khả năng điều chỉnh calci nội bào nữa.

b) Caci-hoá di căn:

Thường chỉ xảy ra khi có tăng nồng độ Ca^{++} trong máu (cố nhiên tình trạng này càng thúc đẩy sự calci-hoá loạn dưỡng). *Caci-hoá di căn* hay gặp trong ổ di căn của ung thư (do vậy có tên), leukose, bệnh u tủy, sarcoidosis (đều có kèm thoái biến xương, giải phóng calci ra máu), nhưng hay gặp nhất khi ưu năng tuyến cận giáp. Có cả tác nhân ngoại sinh : nhiễm độc vitamin D, hội chứng kiềm sữa (milk-alkali).

http://tieulun.hopto.org

Caci-hoá di căn có thể xảy ra khắp mọi vị trí trong cơ thể, nhưng hay gặp hơn cả là ở *các mô kẽ* của hệ mạch, của thận, phổi và niêm mạc dạ dầy. Về hình thái, các muối calci ở đây cũng tương tự như trường hợp calci-hoá loạn dưỡng. Các đám lắng đọng cũng hiếm gây rối loạn chức năng, trừ khi chúng rất lớn (thận, phổi).

2.4. SỰ THÍCH NGHI, TĂNG TRƯỞNG VÀ BIỆT HOÁ CỦA TẾ BÀO:

Ngay trong những điều kiện bình thường tế bào vẫn phải thích nghi với sự thay đổi của môi trường mà nó sống. Những *thích nghi sinh lý* này thường biểu hiện bằng những đáp ứng của tế bào với các kích thích bình thường do hormon hoặc do các chất trung gian hoá học nội sinh (chẳng hạn, tuyến sữa to lên và sự cảm ứng tiết sữa khi có thai). Còn các thích nghi bệnh lý cũng thường do chính những cơ chế trên, nhưng chúng cho phép tế bào điều biến môi trường của mình và mong tránh được tổn thương.

Do vậy, sự thích nghi tế bào là một tình trạng nằm giữa :

- Tế bào bình thường, không chịu stress và

- Tế bào tổn thương do bị stress quá mức.

Thích nghi tế bào có thể thực hiện bằng nhiều cơ chế . (1) Một số đáp ứng thích nghi có sự tham gia của sự *điều hoà lên* hoặc *xuống* của các *thụ thể đặc hiệu*, chẳng hạn, các thụ thể bề mặt tế bào tham gia bắt giữ các LDL bình thường được *điều hoà xuống* khi tế bào bị thừa ứ chất này. (2) Một số đáp ứng khác được phối hợp với sự *cảm ứng tổng hợp mới protein do tế bào đích*. Những protein này, chẳng hạn, protein shock nhiệt, có thể bảo vệ tế bào khỏi những dạng tổn thương nhất định. (3) Nhóm đáp ứng thứ ba dựa vào sự chuyển đổi từ tổng hợp protein này sang protein khác : ví dụ trường hợp tế bào đang tổng các collagen khác nhau trong viêm mạn tính chuyển thành tổng hợp protein khuôn ngoại bào trong xơ hoá.

Do vậy các đáp ứng thích nghi tế bào có thể xảy ra ở bất kỳ một (số) khâu nào, gồm cả gắn vào thụ thể; tải nạp (transduction) tín hiệu; hoặc sao chép (transcription), dịch mã (translation) hay xuất khẩu (export) protein.

Phần dưới đây đề cập những thay đổi thích nghi trong sự tăng trưởng và biệt hoá tế bào - vốn đặc biệt quan trọng trong bệnh học.

Chúng gồm : *(1) teo* (giảm kích cỡ), *(2) phì đại* (tăng kích cỡ), *(3) quá sản* (tăng số lượng) và *(4) dị sản* (thay typ) tế bào.

2.4.1. Teo tế bào (cellular atrophy)

Giảm kích thước tế bào do mất các chất trong tế bào được gọi là teo. Nếu một lượng tế bào đủ nhiều bị teo thì kích cỡ cơ quan cũng giảm đi, gọi là teo cơ quan. Não một người 80 tuổi teo đi rõ rệt khi so với não người đó ở tuổi 25. Tế bào teo giảm rõ rệt chức năng nhưng nó không chết. Chết apoptosis có thể cũng do sự cảm ứng của cùng loại tín hiệu gây teo, và do vậy có thể tham gia làm mất tế bào trong "teo" cơ quan - nói về toàn bộ.

http://tieulun.hopto.org

Nguyên nhân gây teo gồm : (1) quá tải chức năng (workload); (2) mất phân bố thần kinh; (3) giảm cấp máu, thiếu nuôi dưỡng; (4) mất kích thích nội tiết; và (5) lão hoá. Dù một số kích thích nói trên là sinh lý (như mất nguồn kích thích hormon khi tắt kinh), một số khác là bệnh lý (như mất phân bố thần kinh) thì những thay dổi tế bào trong teo vẫn là tương tự và đồng nhất. Nó biểu thị tình trạng lùi về kích thước nhỏ hơn để có thể sống sót : một cân bằng mới được thực hiện giữa kích thước tế bào và sự giảm cấp máu, giảm nuôi dưỡng, hoặc giảm kích thích dinh dưỡng (trophic stimulation). Rõ ràng là có ý nghĩa thích nghi.

Các cơ chế hoá sinh của teo rất đa dạng. Trong tế bào bình thường có một cân bằng được điều chỉnh tinh vi giữa tổng hợp và thoái biến protein chịu ảnh hưởng của các hormon, gồm insulin, TSH và glucocorticoid. Giảm tổng hợp, tăng thoái biến, hoặc cả hai đều có thể đưa đến teo. Ví dụ có thể đưa ra là teo cơ. Trong nhiều trạng thái, teo có thể kèm tăng số lượng các không bào autophage, trong chứa các cell-debris.

2.4.2. Phì đại tế bào (hypertrophy):

Tăng kích thước tế bào, do vậy cũng dẫn đến tăng kích thước cơ quan. Ở đây, không có thêm tế bào mới mà là tế bào to hơn trước, thêm nữa tế bào không to lên do phù mà do tăng tổng hợp protein và bào quan. Phì đại có thể là sinh lý hay bệnh lý, do yêu cầu tăng chức năng hoặc do kích thích của hormon. Tử cung to lên khi có thai vừa do phì đại, lại vừa do tăng sản. Ở đây tế bào phì đại là do estrogen kích thích ADN khi nó gắn đặc hiệu lên thụ thể trên bề mặt cơ trơn dạ con, do vậy, từ ADN có tín hiệu tăng tổng hợp protein cơ trơn. Cơ vân phì đại thích nghi có thể gặp ở lực sĩ cử tạ, hoặc cơ tim phì đại ở người cao huyết áp : đều theo cơ chế đáp ứng với sự tăng tải chức năng. Hầu như không có quá sản vì cơ vân không thể tăng phân bào để hoàn thành công việc của nó.

Sự thay đổi môi trường gây phì đại cơ vân biểu lộ sự tăng tải. Sự tổng hợp nhiều protein và các sợi được xem là thực hiện một cân bằng giữa yêu cầu và khả năng chức phận của tế bào. Tăng số myofilament cho phép tăng tải lực với mức hoạt tính chuyển hoá như cũ trên một đơn vị thể tích tế bào cơ bình thường. Tuy nhiên, có thể có một thay đổi đột ngột (dramatic) trong kiểu hình tế bào khi đáp ứng với các stress bên ngoài. Trong quá tải thể tích mạn tính của tim, chẳng hạn, các protein co rút chuyển sang dạng isoform thai (vốn co bóp chậm hơn), và một thay đổi về các gen, bình thường chỉ hoạt động trong tim trẻ sơ sinh, nay được tái hoạt hoá. Nhân không chia, nên tế bào phì đại (ví dụ, cơ tim) có lượng ADN nhiều hơn bình thường; điều này có lẽ do tế bào dừng lại ở pha G2 của chu kỳ phân bào.

2.4.3. Tăng sản (hyperplasia)

Là tăng số lượng tế bào trong mô hoặc cơ quan. Tăng sản và phì đại có thể xảy ra đồng thời, như khi estrogen cảm ứng tế bào cơ trơn ở dạ con, tác dộng lên ADN vừa làm tăng phân bào ở cơ trơn và biểu mô, vừa làm tăng sản xuất protein ở các tế bào đó. Trong những trường hợp khác, ngay cả những tế bào có tiềm năng phân chia (như tế bào biểu mô thận) lại phì đại mà không tăng sản.

http://tieulun.hopto.org

Tăng sản có thể sinh lý hay bệnh lý. Tăng sản sinh lý lại chia thành tăng sản do hormon (biểu mô tuyến sữa của phụ nữ tăng sản lúc dậy thì và khi có thai) và tăng sản bù, chẳng hạn khi một phần mô hay cơ quan bị cắt bỏ. Khi cắt đi một phần gan, tế bào ở phần còn lại sẽ tăng phân bào mạnh sau 12 giờ cho đến khi gan đạt trọng lượng ban đầu mới ngừng. Đó là đặc điểm của tăng sản bù. Tác nhân kích thích tăng sản ở đây là các yếu tố sinh trưởng (polypeptid) do các tế bào gan và các tế bào ngoài nhu mô sản xuất ra. Khi số tế bào đã đạt lượng ban đầu, các yếu tố ức chế sinh trưởng sẽ làm ngừng tốc độ sinh sản.

Hầu hết tăng sản bệnh lý là do kích thích quá mức của hormon hoặc của yếu tố sinh trưởng. Ví dụ, sau thời kỳ hành kinh là thời kỳ tăng sản mạnh của nội mạc dạ con, đó là sinh lý. Sự điều hoà nó là do sự kích thích của hormon tuyến yên kết hợp với Estrogen của buồng trứng và sự ức chế nó của progesteron. Nếu sự cân bằng này bị phá vỡ, ví dụ tăng tương đối hay tuyệt đối Estrogen, sẽ có tăng sinh bệnh lý nội mạc dạ con và sẽ gây chảy máu kéo dài khi hành kinh. Nếu sự tiết estrogen bị kìm lại thì hiện tượng tăng sản cũng ngừng lại. Đó là sự khác biệt với ung thư nội mạc dạ con - trong đó, tế bào u tăng sản liên tục mà không cần sự kích thích của estrogen. Mặt khác, tăng sản bệnh lý ở đây, ngoài nguy cơ dẫn đến ung thư, còn là một nguyên nhân của vô sinh. Tăng sản cũng xảy ra ở mô liên kết khi tạo sẹo và hàn gắn vết thương : các tế bào xơ tăng sản cùng với mạch máu. Một số virus cũng làm tăng sản xuất các growth factors, chẳng hạn các papilloma-virus gây ra mụn cơm trên da.

2.4.4. Dị sản (metaplasia)

Là một thay đổi thuận nghịch trong đó một loại tế bào trưởng thành (biểu mô hoặc trung mô = mesenchyme) được thay thế bằng một loại tế bào trưởng thành khác. Đó là sự khác nhau giữa dị sản và biệt hoá. Đây là một kiểu thích nghi khác của tế bào, trong đó một loại tế bào nhạy cảm với một stress riêng biệt nào đó được thay thế bằng loại tế bào khác ít nhạy cảm hơn, nhờ vậy có khả năng cao hơn trong chịu đựng và chống lại môi trường không thuận lợi. Người ta nghĩ rằng nó sinh ra do "tái chương trình hoá", có tính di truyền (genetic "reprogramming) của tế bào biểu mô gốc, hoặc của tế bào mesenchyme chưa bị biệt hoá trong mô liên kết.

Điển hình của dị sản là sự thay đổi xảy ra ở biểu mô hô hấp ở những người nghiện thuốc lá. Các tế bào biểu mô hình trụ có lông bình thường ở khí quản và phế quản được thay thế từng ổ hoặc thay lan tràn bằng các tế bào biểu mô dạng vảy, xếp thành tầng. Thiếu vitamin A cũng có thể gây cảm ứng tương tự ở biểu mô đường hô hấp. Có thể cho rằng biểu mô "gồ ghề" (sần sùi) dạng vảy nhiều tầng dễ sống sót hơn so với biểu mô cấu tạo tinh vi trước đó. Tuy nhiên, đường hô hấp mất khả năng tiết

http://tieulun.hopto.org

dịch bảo vệ và ngăn cản các tiểu thể xâm nhập theo khí thở. Dị sản biểu mô có hai mặt lợi, hại; ngoài ra, những ảnh hưởng cảm ứng dị sản nếu thường xuyên có thể cảm ứng luôn cả quá trình ung thư hoá ở vị trí dị sản của biểu mô. Do vậy, ta thấy hầu hết ung thư biểu mô phế quản đều gồm các tế bào ác tính dạng vảy. Có trường hợp biểu mô dạng vảy bị dị sản chuyển thành dạng khác, chẳng hạn, trong chứng trào ngược mạn tính ở dạ dày thì biểu mô dạng vảy bình thường ở phần thấp của thực quản biến thành biểu mô dạng trụ của ruột và dạ dày.

Dị sản còn có thể xảy ra ở tế bào trung mô, nhưng tính thích nghi thì chưa rõ rệt. Các tế bào xơ non có thể bị chuyển dạng thành tạo cốt bào hoặc tế bào tạo sụn để sản xuất xương hoặc sụn ở những nơi bất thường. Chẳng hạn, xương đôi khi được tạo thành ở mô mềm, nhất là ở nơi tổn thương.

2.5. GIÀ TẾ BÀO (CELLULAR AGING)

Qua năm tháng những biến đổi về cấu trúc và chức năng được tích luỹ lại có thể làm chết tế bào, hoặc ít ra cũng làm giảm khả năng đáp ứng của tế bào với tổn thương

Một số chức năng tế bào giảm dần theo tuổi tế bào. Quá trình phosphoryl-oxy-hoá ở ty lạp thể giảm đi, cũng như khả năng tổng hợp các protein tham gia cấu trúc, enzym, thụ thể... Tế bào lão hoá còn kém khả năng thu nhận chất nuôi dưỡng và sửa chữa tổn thương nhiễm sắc thể. Sự biến đổi hình thái của tế bào già bao gồm sự chia thuỳ và không đều đặn của nhân (rõ nhất ở bạch cầu đa nhân), sự không bào hoá ty lạp thể, giảm lưới nội tương và xoắn vặn bộ máy Golgi. Đồng thời, có sự tích luỹ sắc tố lipofuscin nói lên sự tổn thương màng và sự peroxyd-hoá lipid trong quá khứ.

Dù có nhiều thuyết đã được đưa ra, điều rõ ràng là sự già của tế bào là do nhiều nhân tố, cả bên trong và bên ngoài.

* Thuyết "mặc và rách" cho rằng các ảnh hưởng có hại từ bên ngoài rốt cuộc trội hơn khả năng tái sinh của tế bào, do vậy gây ra già tế bào. Một thuyết có ưu thế khác coi tác nhân gây già tế bào là các gốc tự do tác hại qua năm tháng, ví dụ do nền bức xạ ion-hoá, do giảm dần cơ chế phòng vệ antioxydant (như vitamin E, gluthation- peroxydase) hoặc do cả hai. Sự tích tụ lipofuscin phù hợp với tổn thương do gốc tự do, nhưng bản thân chất này thì chưa có bằng chứng gây độc cho tế bào. Tuy nhiên, các gốc tự do có thể cảm ứng tổn thương ty lạp thể và ADN nhân : tổn thương do gốc tự do đã được đo đạc cụ thể để có con số đưa ra là : thay đổi 10.000 base/tế bào/ngày. Một cơ chế thứ 2 của thuyết "mặc và rách" gồm những biến đổi sau dịch mã (post-translational modifications) của các protein nội bào và ngoại bào.

http://tieulun.hopto.org

Một biến đổi kiểu như vậy là sự oxyd-hoá gốc tự do; một biến đổi khác là sự glycosyl-hoá không qua enzym để hình thành các sản phẩm cuối cùng bị glycosyl sớm - có năng lực liên kết chéo các protein lân cận. Các sản phẩm này có vai trò trong bệnh sinh tiểu đường tụy.

* Nhóm thuyết *bên trong* gây già cho rằng tổn thương tế bào dần dần xảy ra như một hậu quả của đặc tính bẩm sinh của tế bào đã được chương trình hoá từ trước. Thí nghiệm nuôi cấy tế bào xơ non thấy chúng ngừng phân chia sau 50 lần nhân đôi (hiện tượng Hayflick). Ngược lại, tế bào xơ non lấy từ bệnh nhân mắc bệnh già sớm (progeria) thì số lần nhân đôi giảm hẳn. Tuy nhiên, điều chưa rõ là quan niệm này sẽ áp dụng ra sao đối với các tế bào không phân bào (postmitotic), như các neuron.

Đối với các tế bào tích cực phân chia, có hai thuyết được đề ra :

- Thuyết đột biến thân (somatic) cho rằng các sai sót khi nhân đôi ADN đã không được sửa chữa tỉ mỉ và sự tích tụ lầm lỗi sẽ làm tế bào khó thích nghi và sống sót.

- Thuyết già theo chương trình cho rằng hậu quả xác định sẵn của các sự kiện rốt cuộc sẽ dẫn đến già tế bào. Chẳng hạn, gần đây có bằng chứng rằng các telomer (cấu trúc tận của nhiễm sắc thể có vai trò giữ ổn định nó) đã được chương trình hoá cho ngắn lại.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH LÃO HOÁ

Mục tiêu

1. Nêu các thuyết lão hoá quan trọng nhất hiện nay

2. Thay đổi cơ thể trong quá trình lão hoá

3. Thay đổi cơ quan và tế bào trong quá trình lão hoá

1. ĐẠI CƯƠNG

Mỗi loài động vật có tuổi thọ tối đa trong một giới hạn nhất định. Hiện tại, với loài người, giới hạn này được coi là 100 năm, mặc dù vẫn có một tỷ lệ rất thấp sống trên 100 tuổi, thậm chí 150 tuổi.

Tuổi già biểu hiện bằng *ngoại hình*, mà từ lâu đã mô tả: "*mắt lòa, chân chậm*" hoặc "*tóc bạc, da mồi*"... Cơ bản hơn, tuổi già biểu hiện bằng hai đặc điểm *chức năng*:

1) Giảm sút chức năng mọi cơ quan và hệ thống,, do vậy giảm khả năng bù trừ, đồng thời giảm thích ứng với sự thay đổi ngoại môi. Một số chỉ tiêu nội môi có thể giữ hằng định ở tuổi già (thân nhiệt, glucose-huyết ...) nhưng dễ biến động trước các tác nhân bệnh lý.

2) Tăng cảm nhiễm với bệnh , tăng nguy cơ tử vong. Hầu hết cơ thể già mang một hoặc nhiều bệnh và có tỷ lệ tử vong cao nhất so với mọi giai đoạn phát triển trước đó.

Nếu quá trình phát triển cá thể thường được chia ra 4 giai đoạn:

Phôi thai

Ấu thơ và dậy thì

Trưởng thành (sinh sản)

Già - chết

Thì người ta thường định nghĩa già (lão hoá) là quá trình biến đổi một cơ thể trưởng thành sang một cơ thể suy yếu mọi chức năng cơ quan, hệ thống, dễ cảm nhiễm với bệnh và tăng nguy cơ tử vong.

Hiện nay, những trường hợp tử vong thuần tuý do già rất không nhiều mà chủ yếu là chết do một (vài) bệnh mắc lúc tuổi già, thậm chí mắc từ hồi trẻ nhưng tiến triển nhanh ở tuổi già. Sống lâu, sống khỏe mạnh là nguyện vọng có ở hầu hết mỗi người và ở cả cộng đồng đối với một người, vì hàng năm cộng đồng mất đi những người có nhiều kinh nghiệm, giàu vốn trí thức, kỹ năng nghề nghiệp cao, mà sự cống hiến lại nhiều hơn so với hưởng thụ.

http://tieulun.hopto.org

Những điều nói trên làm ra đời hai ngành khoa học về tuổi già:

1) *Lão học* (gerontology): Ngành *sinh học* nghiên cứu quá trình lão hoá và cách chống lại, cách cải thiện và kéo dài cuộc sống ở tuổi già.

2) *Lão bệnh học* (geriatry): Ngành *y học* nghiên cứu về bệnh của tuổi già. Thực tế, khó xác định bệnh do già và bệnh nói chung nhưng dễ mắc ở tuổi già. Trừ vài bệnh, còn tuyệt đa số "bệnh tuổi già" đều có thể mắc ngay từ lúc còn trẻ. Ngoài ra, còn có những "hội chứng mau già" ở người trẻ tuổi: chết lúc 10 hoặc 20 tuổi.

Tuổi thọ tối đa của con người vẫn chưa thay đổi rõ rệt, mốc 100 năm có từ rất lâu, nay vẫn vậy. Nó chứng tỏ tuổi thọ tối đa liên quan đến gen. Ở động vật cũng có một giới hạn tuổi thọ tối đa : quan sát và thí nghiệm cho thấy nó liên quan tới các yếu tố nội tại của cơ thể.

Ngược lại, *tuổi thọ trung bình* của loài người đã tăng rõ rệt. Thời kỳ đồ đá, tuổi này chỉ là 18, chủ yếu do tử vong cao ở trẻ nhỏ vì nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng. Đến nay, tuổi thọ trung bình ở các nước kinh tế phát triển đã trên 70, hoặc 80 (Nhật). Bước tiến nhảy vọt về tuổi thọ trung bình ở Châu Âu xảy ra ở hai thời điểm sau:

1) *Đầu thế kỷ 20*: nhờ phát hiện vi khuẩn (nguyên nhân chủ yếu gây tử vong) và sự sáng chế vaccin khiến tỷ lệ sống sót ở trẻ nhỏ tăng vọt.

2) *Thập kỷ 70* (thời điểm cuộc cách mạng khoa học - công nghệ): khiến kinh tế phát triển nhảy vọt, mức sống tăng và có các biện pháp phòng chống bệnh tiên tiến cho cả cộng đồng. Điều này dẫn tới tăng vọt tỷ lệ người già ở các nước phát triển cao. Nhiều nước tỷ lệ người già (trên 65 tuổi) đã đạt 10%, thậm chí 15% tổng dân số, do vậy đã thúc đẩy mạnh mẽ các nghiên cứu về Lão học và Bệnh tuổi già.

Tình hình ở Châu Á và Châu Phi thì muộn hơn nhiều.

Đường cong phân bố dân số theo tuổi đã thay đổi rất cơ bản ở các nước tiên tiến so với những nước còn lạc hậu, hoặc so với thế kỷ trước. Nó nói lên ảnh hưởng của ngoại cảnh đối với quá trình lão hoá.

1.1. BA KẾT QUẢ CƠ BẢN NGHIÊN CỨU LÃO HỌC

1.1.1. Hai tính chất của cơ thể già

Dù loài nào, khi già, ngoài những thay đổi ngoại hình, còn thấy:

- Giảm dự trữ sinh lý mọi cơ quan và toàn cơ thể.

- Tăng theo hàm số mũ khả năng mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

Tuy nhiên có sự khác nhau lớn giữa các loài về tuổi thọ, thậm chí giữa các chủng trong cùng một loài. Nó nói lên quá trình lão hoá và tuổi thọ phụ thuộc vào gen. Điều này càng rõ ràng khi lai hai chủng chuột có tuổi thọ khác nhau (phát hiện gen chi phối tốc độ già).

Mặt khác, dẫu ở một nhóm động vật thuần chủng cao, được nuôi trong môi trường - hoàn cảnh như nhau, mỗi cá thể vẫn có thể có những khác biệt trong quá trình lão hoá, gồm cả tuổi thọ. Nó chứng minh ba tính chất phổ biến của lão hoá: a)

http://tieulun.hopto.org

không đồng thời (heterochrone), b) không đồng vị (hetarotope) và c) không đồng tốc độ. Đó là do vai trò của ngoại cảnh (và phần nào cả di truyền).

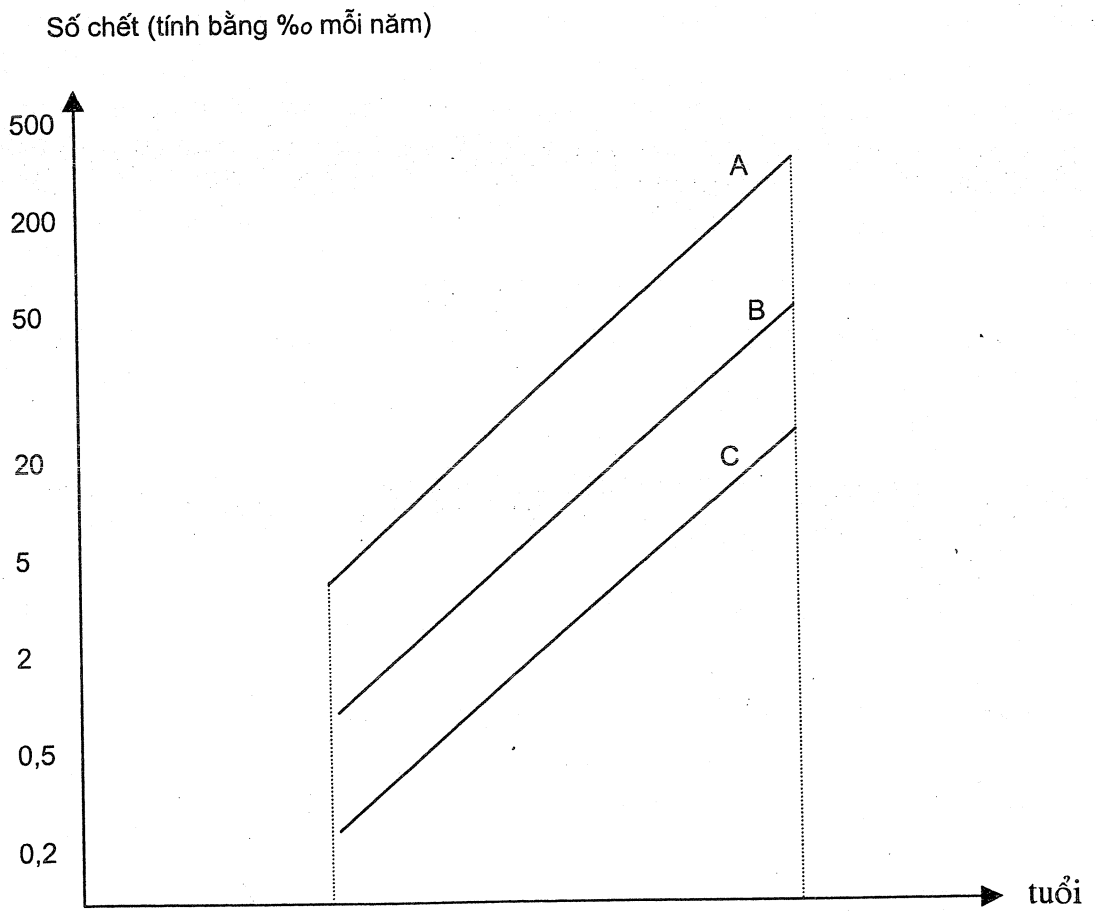
Vai trò ngoại cảnh và vai trò gen thể hiện khi điều tra tuổi thọ những cặp sinh đôi cùng trứng và khác trứng: cả hai nhóm đều có sự khác biệt về tuổi thọ (ở mỗi cặp), nhưng sự khác biệt này nhỏ hơn rõ rệt ở các cặp sinh đôi cùng trứng: chênh lệch tuổi thọ 5 năm ở các cặp cùng trứng, so với chênh lệch 10 năm ở các cặp khác trứng.

1.1.2. Tốc độ già ở mỗi loài không giống nhau

Các chỉ số thể hiện điều này gồm có:

- *Chỉ số tuổi thọ tối đa* (MLP: maximum life span) của mỗi loài một khác. Điều này được biết từ lâu. Ở nội bộ loài có vú, MLP có thể khác nhau tới 30 lần (người 100 năm, gặm nhấm 2 - 4 năm). Muốn thay đổi MLP phải tác động vào gen.

- *Chỉ số "thời gian tăng gấp đôi tỷ lệ chết"* (MRDT: mortality rate doubling time). MRDT của người là 8, nghĩa là cứ sau 8 năm, tỷ lệ chết lại tăng lên gấp đôi.



Thời gian để tỷ lệ chết tăng gấp đôi ở loài người là 8 năm, nghiệm đúng ở tù nhân chiến tranh 1930 - 1945 (đời sống cực khổ) (A) và ở Úc (1944 - 1945) (B) và ở phụ nữ Mỹ (1980) (C)

Lưu ý: chúng gần như song song với nhau.

http://tieulun.hopto.org

- *Chỉ số tỷ lệ chết ban đầu* (khởi phát) (IMR: Initial mortality rate), nghĩa là thời điểm mà tỷ lệ chết của một loài là thấp nhất. Ở đa số loài có vú, đó là thời điểm trước dậy thì. Thời điểm này, các chức năng của mỗi cơ quan cũng như của toàn cơ thể có sự thích ứng và bù đắp cao nhất. Theo tính toán nếu mức này được duy trì suốt đời thì 50% số người đang sống hiện nay có tuổi thọ 800 năm (!).

- *Chỉ số tuổi thọ trung bình*: chủ yếu nói lên tác động của điều kiện sống và ngoại cảnh. Tuổi thọ trung bình của một cộng đồng phụ thuộc rất nhiều vào tỷ lệ tử vong ở trẻ em (ngoại cảnh).

1.1.3. Tuổi thọ tăng do hạn chế calo trong khẩu phần ăn

Năm 1935, Mac Kary đưa ra kết quả thí nghiệm ở chuột và đến nay còn được thừa nhận và đang được nghiên cứu sâu hơn. Các nhóm chuột thí nghiệm đều tăng tới 20 hay 30% tuổi thọ trung bình và một số còn nào đạt tuổi thọ tối đa nếu chúng được nuôi bằng khẩu phần hạn chế calo. Số calo đưa vào là tối thiểu nhưng vẫn đảm bảo cho chuột khỏi suy dinh dưỡng, còn vitamin và các yếu tố vi lượng thì được cung cấp đầy đủ. Mức độ hạn chế calo càng cao, chuột càng sống lâu, nhưng các chỉ số hoạt động chức năng của các cơ quan cũng giảm tương ứng. Cơ chế chưa rõ, nhưng không phải do giảm sản xuất các gốc tự do hoặc giảm mức chuyển hoá cơ bản.

1.2. ĐƯỜNG CONG TỶ LỆ SỐNG SÓT THEO TUỔI

Khó theo dõi cuộc sống một người từ lúc mới sinh đến khi chết nên người ta thí nghiệm với các động vật có vú, tuổi thọ thấp.

1.2.1. Nếu nuôi động vật ở điều kiện không thuận lợi (dinh dưỡng, ngoại cảnh)

Tỷ lệ mắc bệnh và chết sẽ cao, cao nhất là thời kỳ sơ sinh và thơ ấu; thấp nhất ở thời kỳ trước dậy thì. Tình trạng này cũng tương tự như khi các con vật thí nghiệm sống hoang dại. Đường cong tỷ lệ dân số sống sót theo tuổi của chúng rất đặc trưng:

- Giai đoạn đầu, số cá thể tụt rất nhanh nói lên tỷ lệ tử vong sơ sinh rất cao, hay sống sót rất thấp. Giai đoạn trước dậy thì, tỷ lệ tử vong giảm nhiều, đường cong không còn dựng đứng mà bắt đầu đi ngang. Tuy nhiên, số động vật sống sót đến tuổi dậy thì và trưởng thành không nhiều, mặt khác thời kỳ này cũng không dài nếu điều kiện sống khắc nghiệt. Tiếp đó, đường cong lại nhanh chóng đi xuống thể hiện tỷ lệ chết lại tăng vọt: biểu hiện của giai đoạn tuổi già. Đáng chú ý là vẫn có một tỷ lệ rất thấp đạt tuổi thọ khá dài, không kém ở nhóm động vật được nuôi trong các điều kiện thuận lợi.

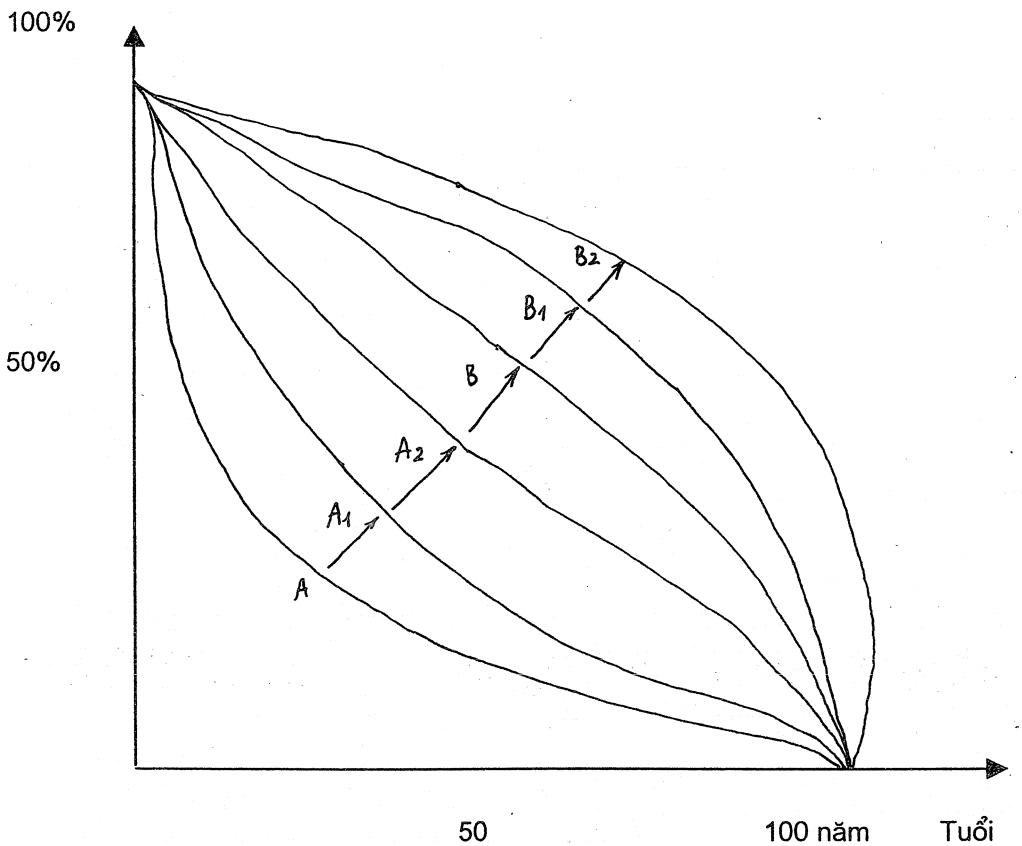
Đây cũng là dạng đường cong của các cộng đồng người thuộc các xã hội lạc hậu hiện nay hoặc của các nước Châu Âu các thế kỷ trước (các đường A, A_1, A_2, ...)

1.2.2. Nếu nuôi động vật ở điều kiện thuận lợi

Ta có dạng đường cong khác hẳn. Ngay từ đầu, đường cong đã ít dốc, tỷ lệ tử vong tăng chậm cho đến hết tuổi trưởng thành và chỉ tăng nhanh ở tuổi già. Tuổi thọ trung bình tăng lên rõ rệt. Số cá thể sống sót đến tuổi già rất cao, và rất nhiều cá thể đạt tuổi thọ tối đa, nhưng bản thân tuổi tối đa thì chỉ tăng ít.

http://tieulun.hopto.org

Điều có thể rút ra: điều kiện sống làm thay đổi mạnh mẽ đường cong sống sót theo tuổi, tăng rõ rệt tuổi thọ trung bình. Còn tuổi thọ tối đa được cải thiện rất chậm. Rõ ràng tuổi thọ phụ thuộc vào gen và phụ thuộc vào điều kiện sống.



Đường cong tỷ lệ cá thể sống sót theo tuổi.

Đường A cho thấy trong 100% cá thể sinh ra chỉ sau thời gian ngắn đã tụt nhanh (sự chết của vật non, sơ sinh). A tương ứng với xã hội lạc hậu cách đây rất lâu, tuy nhiên vẫn có những cá thể đạt 100% tuổi

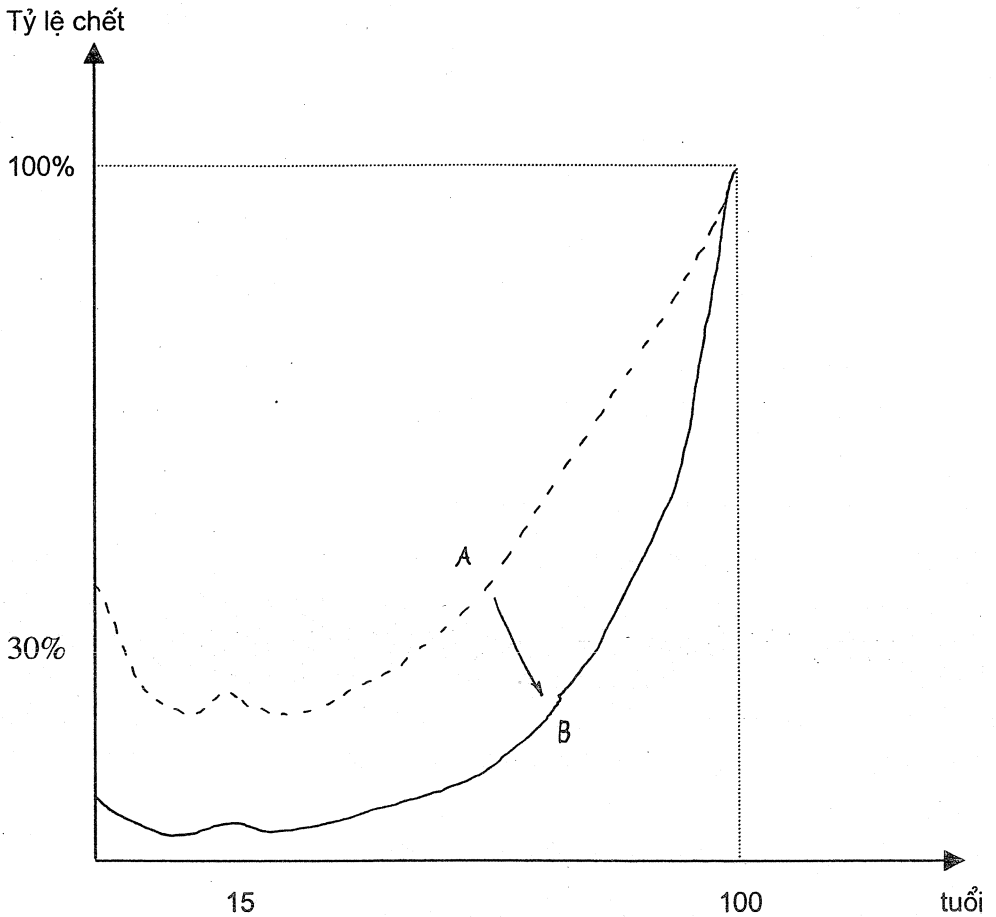
Đến nay, tuổi thọ trung bình của các nước phát triển phổ biến là trên 70 tuổi, gần 80, kể cả trên 80 (Nhật). Ở các nước này tỷ lệ trẻ sơ sinh sống sót đạt mức gần 100%, số người già trên 65 tuổi đạt tới 13%, thậm chí 15%. Để đi từ đường cong A_2 sang B, xã hội loài người tốn vài ba thế kỷ. Đường cong ở Á, Phi giống đường cong của châu Âu cách đây 4 – 7 thập kỷ.

1.2.3. Đường cong tỷ lệ chết theo tuổi

Đến nay nó cũng thay đổi cơ bản ở xã hội loài người so với trước đây. Có thể nói, nó là "hình ảnh qua gương" của đường cong tỷ lệ sống sót. Đáng chú ý là giai đoạn từ 1 - 15 tuổi, tỷ lệ chết (của trẻ) là thấp nhất, nhưng đường cong không diễn ra đều đặn. Cao nhất (một cách tương đối) vẫn là tuổi sơ sinh, sau đó là ở tuổi trước 15.

http://tieulun.hopto.org

Về sau, tỷ lệ chết tăng lên đều đặn theo cấp số: cứ 8 năm, tỷ lệ này tăng gấp đôi (chưa có con số của Châu Á và của Việt Nam). Chẳng hạn, nếu tỷ lệ chết của tuổi 32 là 4% thì ở tuổi 40 sẽ là 8%... Còn ở xã hội xa xưa (kém phát triển) nếu tỷ lệ chết ở tuổi 16 là 3% thì ở tuổi 32 và 40 sẽ là 12% và 24%, nghĩa là trong 100 đứa trẻ cùng sinh đến lúc đó chỉ còn dưới 30 người đạt trên 40 tuổi.



Đường cong tỷ lệ chết theo tuổi

A. đường cong của xã hội lạc hậu hay động vật sống hoang dã (sơ sinh chết trên 30%). Từ đường A đạt tới đường B loài người mất hàng thiên niên kỷ. Tuy nhiên 2 đường giống nhau ở :

a, Tuổi dưới 15 (10 - 15) tỷ lệ chết thấp nhất, nói lên sức đề kháng và khả năng sống của lứa tuổi này.

b, giới hạn tuổi thọ vẫn là 100 năm, hai đặc điểm này nói lên tính di truyền của khả năng sống sót và tuổi thọ.

http://tieulun.hopto.org

2. CÁC THUYẾT GIẢI THÍCH SỰ LÃO HOÁ

Nhiều cách giải thích sự lão hoá; tuy nhiên, các thuyết khoa học dựa vào những bằng chứng khoa học thì mới xuất hiện gần đây và điều đặc biệt là chúng đều biết ứng dụng những thành tựu mới nhất của Sinh học và Y học. Do vậy, số lượng các thuyết khá nhiều. Chẳng hạn, đầu thế kỷ 20 khi vi khuẩn được phát hiện và được coi là nguyên nhân duy nhất của bệnh tật thì có thuyết coi quá trình già là hậu quả của những lần nhiễm khuẩn (liên tiếp, không ai tránh khỏi).

2.1. NHỮNG THUYẾT TỪNG ĐƯỢC ỦNG HỘ

2.1.1. Thuyết "thảm họa do sai sót" (Orgel, 1963):

Khi diễn ra sự sao chép và phiên bản ADN, ARN trong tế bào, người ta thấy một tần suất sai sót. Nhận xét quan trọng là ở tế bào già hoặc ở cơ thể già, tần suất này tăng lên, đồng thời cũng thấy protein sai lệch cấu hình và kém chức năng như trên; tuy lúc đầu chỉ rất nhỏ nhưng sẽ dẫn đến "thảm họa" về sau: đó là tuổi già và cái chết.

2.1.2. Thuyết "cái giá của sự sống" (Pearl, 1928)

Dựa trên nhận xét ở những động vật có vú nếu tầm vóc càng nhỏ thì chuyển hoá cơ bản càng mạnh và cũng càng có tuổi thọ thấp. Từ đó người ta cho rằng mỗi cá thể của một loài chỉ được hưởng một lượng thức ăn nhất định (tính theo trọng lượng thân thể). Nếu loài nào có chuyển hoá mạnh mẽ (do đó phải ăn nhiều) sẽ mau chóng tiêu thụ hết số thức ăn được phép. Hỗ trợ cho thuyết này là các thí nghiệm. Tuy nhiên, khi làm một hệ thống thí nghiệm để kiểm tra, thì thuyết này không đứng vững.

2.1.3. Thuyết tích luỹ glucocorticoid (Sapolsky, 1986)

Nồng độ glucocorticoid trong máu có thể tăng vọt do lệnh từ vùng dưới đồi, dưới sự kích thích của các stress. Nồng độ cao của glucocorticoid lại có tác dụng điều hoà ngược (âm tính) lên vùng dưới đồi, nhờ vậy điều chỉnh sự giao động, làm ổn định tương đối nồng độ glucocorticoid. Điều nhận xét là nồng độ chất này thường xuyên cao ở cơ thể già do hậu quả của quá trình lâu dài liên tục nhận các stress trong đời sống. Như vậy, quá trình lão hoá sớm, diễn biến nhanh là do bị các stress mạnh và liên tiếp. Nhiều thí nghiệm, gồm cả thí nghiệm ở chuột thường và chuột hạn chế khẩu phần calo đã không khẳng định thuyết này

2.1.4. Thuyết đột biến thân (Szilard, 1959)

Các tế bào soma của thân thể thường xuyên bị đột biến, mặc dù với tần suất rất thấp. Thực chất, đó là sự đột biến tự nhiên hoặc do những nhân tố từ ngoại cảnh. Đa số đột biến là có hại là điều đã được khẳng định. Do vậy các nhà lão học cho rằng sự tích luỹ các tế bào đột biến của cơ thể bị hệ miễn dịch phát hiện và tiêu diệt. Sự kiểm tra một cách hệ thống bằng những thí nghiệm khoa học đã không công nhận thuyết này.

http://tieulun.hopto.org

Ngoài những thuyết trên, trước đây còn một số thuyết khác, ví dụ: * Thuyết già do nhiễm tia;

* Thuyết khác cho rằng già là do sự phát triển của các mô liên kết trong cơ thể;

* Thuyết sai lầm của hệ miễn dịch (Makinodan, 1970)...

2.2. CÁC THUYẾT HIỆN CÒN TỒN TẠI

2.2.1. Thuyết gốc tự do (Harmon, 1956)

Đó là các gốc hoá học (ion, phân tử) mang một điện tử tự do (chưa cặp đôi) do vậy có khả năng phản ứng kết hợp rất mạnh mẽ; mà phổ biến nhất là anion superoxyt (O^-)có nguồn gốc từ oxy mà ta hô hấp vào. Ngoài ra, song song với nó là nhóm OH^- có điện tử tự do và các gốc khác nữa. Chúng có sức phá hủy các cấu trúc và thành phần chức năng của tế bào, gây tổn thương không hồi phục, nhất là chức năng phosphoryl-hoá. Để đối phó lại, cơ thể có một hệ thống enzym rất mạnh mẽ và hiệu quả. Thực tế, nhiều trạng thái bệnh lý nặng đã được chứng minh là có vai trò chủ đạo của các gốc tự do được tích luỹ lại, vượt khả năng loại trừ của cơ thể. Cũng đã gặp tình trạng tăng nồng độ các gốc tự do ở cơ thể già, đi kèm với sự suy giảm chức năng hệ enzym loại trừ chúng. Chế độ ăn "loại trừ gốc tự do"; các chất kháng oxy hoá (anti-oxy-dant), vitamin E, C đã được chứng minh là cải thiện tuổi già ở người, hoặc kéo dài tuổi thọ súc vật thí nghiệm. Tuy nhiên, đã phát hiện động vật có lượng gốc tự do rất cao mà vẫn sống tương đối lâu.

2.2.2. Thuyết glycosyl hoá (Monnier, 1990)

Bình thường việc gắn các nhóm glycosyl (nguồn gốc từ glucose) là nhờ một enzym. Tuy nhiên, đã chứng minh có sự gắn glycosyl vào các protein mà không qua phản ứng enzym, với các tính chất: a) tăng theo tuổi; b) tạo ra các protein kém (hoặc mất) chức năng : bằng chứng rõ nhất là collagen ở gân. Đa số collagen ở cơ thể già bị gắn glycosyl với tỷ lệ ngày càng cao nhưng sẽ giảm rõ rệt nên áp dụng chế độ ăn hạn chế calo. Tuy vậy, còn phải chứng minh sự glycosyl-hoá xảy ra ở phạm vi rộng rãi hơn, đối với nhiều protein quan trọng hơn, là riêng chỉ với collagen.

2.2.3. Thuyết giảm khả năng sửa chữa phục hồi ADN biến tính (Hart, Setlow, 1979)

Nuôi cấy tế bào non (fibroblast) của hai dòng chuột (có tuổi thọ chênh lệch lớn), rồi dùng tia tử ngoại gây biến tính ADN *in vitro*. Kết quả, tế bào xơ non của dòng chuột sống lâu có khả năng tự sửa chữa sự biến tính của ADN tốt hơn rõ rệt. Thí nghiệm ở hai loài khỉ cũng cho kết quả như vậy. Người ta đã mở rộng thí nghiệm: Kiểm tra ở các loài có vú mà tuổi thọ rất khác nhau, giao động từ 1 năm - 100 năm (người, voi, bò, hemster, chuột cống, chuột nhắt và chuột chù), cũng cho kết quả như vậy.

Thí nghiệm khác:

a) Tế bào xơ non của chuột có tuổi thọ cao có khả năng tốt hơn khi huỷ chất gây ung thư *benzo (a) pyren* so với tế bào lấy từ chuột tuổi thọ thấp. Mở rộng thí

http://tieulun.hopto.org

nghiệm cho các loài khác nhau (người, bò, chuột ...) cũng thấy kết quả phụ thuộc vào tuổi thọ.

b) Số lần phân bào (trong nuôi cấy) của tế bào xơ non là rất lớn nếu tế bào lấy từ dòng chuột sống lâu.

c) Khi nuôi cấy được lympho-bào thay cho tế bào xơ non, người ta cũng thấy chúng thực hiện chức năng miễn dịch *in vitro* tốt hơn, nếu lấy từ cơ thể trẻ.

Như vậy, theo thuyết này, già xuất hiện khi khả năng, tự sửa chữa ADN suy giảm nhưng cơ chế thì chưa rõ.

2.2.4. Thuyết tiến hoá và chọn lọc

Khởi đầu là Medawar và Haldane (1957) sau được nhiều người kế tục bổ sung, hoàn thiện và phát triển thành 2 quan niệm.

a) Một quan niệm cho rằng quá trình lão hoá có cơ chế nội tại, thậm chí còn được chương trình hoá từ trước nhằm loại trừ các cơ thể đã hết khả năng sinh sản và thích nghi, thay thế bằng các thế hệ mới dễ dàng chịu sự chọn lọc tự nhiên, do đó tạo ra sự tiến hoá cho loài.

Thí nghiệm Hayflick (1961) : nuôi cấy tế bào xơ non thì thấy chúng phân bào được 50 lần, rồi ngừng phân bào và chết. Về sau khi nuôi được tế bào nội mô, cũng cho kết quả tương tự.

Thí nghiệm khác : các dòng tế bào gốc ở cơ thể trẻ có tốc độ phân bào rất nhanh, nhưng khi cấy sang cơ thể già thì tốc độ này giảm đi rõ rệt. Còn tế bào ở cơ thể già sinh sản chậm đi nhiều so với lúc trẻ nhưng nếu cấy sang cơ thể trẻ thì khả năng phân bào lại tăng rõ rệt.

Quan niệm này cho rằng quá trình lão hoá gặp ở mọi sinh vật (thực vật và động vật, đơn bào và đa bào, trừ tế bào ung thư), do vậy phải tìm một cơ chế chung, hơn là tìm những tác nhân cụ thể. Lão hoá là giai đoạn phải có, sau giai đoạn trưởng thành. Sự tiến hoá chỉ được thực hiện nếu thế hệ trẻ thay thế thế hệ già. Cũng quan niệm trên cho rằng phải có những gen "gây già" làm chết thế hệ cũ, để khỏi có sự cạnh tranh sinh tồn giữa các thế hệ (già và trẻ) trong cùng một loài, dẫn đến giảm sức cạnh tranh của loài đó đối với các loài khác.

Về sau, thấy quan niệm này không đúng, vì sẽ chẳng mang lại lợi ích gì cho loài và cho sự tiến hoá của loài, nếu ở một loài ưu tiên sự loại bỏ các thế hệ đã đầy kinh nghiệm sống, trong khi đó ở các loài khác thì không thế. Trên thực tế, sự cạnh tranh sinh tồn cùng loài là không có, hoặc không đáng kể, mà còn có hại cho loài.

b) Quan niệm thứ 2 hiện đang lưu hành. Nếu một cá thể trong loài không chết vì già, ắt sẽ chết do mọi nguyên cớ khác (tai biến lúc đẻ, do nhiễm khuẩn, do thiếu thức ăn - vì quá đông đúc; và do cạnh tranh sinh tồn với các loài khác). Đến một thời điểm nào đó số cá thể trong loài sẽ ổn định, nhờ sự cân bằng giữa chết do tai nạn và sinh đẻ, giữa số thức ăn tiêu thụ và sự sinh sôi của thức ăn. Rất nhiều gen có lợi cho loài khi các cá thể còn trẻ nhưng sẽ có hại cho loài khi cá thể già đi; ví dụ gen giúp tế bào phân triển nhanh (giúp cá thể mau lớn) sẽ trở thành gen gây ung thư. Chúng

http://tieulun.hopto.org

được gọi là các gen gây già do cơ hội, dù trước đây chúng có ích. Mặt khác, do đột biến sẽ xuất hiện các gen hoàn toàn bất lợi, nhưng chỉ phát huy rất muộn; vậy thì sự già và chết của cá thể giúp cho loài tránh được sự bất lợi do các gen này gây ra (chúng chưa kịp gây tác hại). Như vậy, quan điểm tiến hoá dự kiến trước rằng hầu hết các loài dù mới xuất hiện trên trái đất cũng sẽ tạo nên một kiểu hình (phenotyp) già, với nguy cơ chết tăng lên theo thời gian, do hậu quả tất yếu của :

1) Tồn tại sự đòi hỏi chọn lọc cao đối với những gen mà tác dụng có lợi phát huy sớm, dù rằng gen đó có hại về sau (trở thành gen "gây già" cơ hội)

2) Giảm áp lực chọn lọc nhằm chống lại các gen có hại thể hiện vào giai đoạn muộn (gen "gây già" thật sự).

Nói khác, theo quan điểm thứ 2 thì, chính quá trình chọn lọc để tiến hoá đã tạo ra sự lão hoá, chứ không phải việc loại trừ cơ thể già giúp ích cho tiến hoá. Không đảo ngược nguyên nhân - kết quả.

3. THAY ĐỔI TRONG QUÁ TRÌNH LÃO HOÁ

Cơ thể già có sự thay đổi ở 4 mức :

- *Toàn thân*
- *Cơ quan, hệ thống*
- *Tế bào*
- *Phân tử*

Sự thay đổi ở mỗi mức đều thể hiện qui luật : không đồng thời, không đồng vị và không đồng tốc, kể cả khi thí nghiệm với động vật thuần chủng cao, với những điều kiện sống như nhau. Khó khăn là phân biệt sự thay đổi ở mức nào được coi là trong giới hạn "sinh lý", đến mức nào trở thành "bệnh" ở cơ thể già.

3.1. THAY ĐỔI Ở MỨC TOÀN THÂN

- Về ngoại hình rất dễ phân biệt một cơ thể trẻ và cơ thể già bằng cả một tập hợp dấu hiệu gồm cả dáng dấp, cử chỉ...

- Về thể lực : giảm sút, kém chịu đựng, kém thích nghi trước hoàn cảnh không thuận lợi (nóng, lạnh, ồn, mất máu, chấn thương ...)

- Dễ mắc bệnh, dễ tử vong. Thí nghiệm : cùng một cường độ lao động, nhóm chuột già suy kiệt và tử vong nhiều hơn hẳn so với nhóm chuột trưởng thành ; các thí nghiệm khác cho thấy chuột già khó duy trì thân nhiệt, nồng độ glucose, pH máu ...

Về toàn thân, cơ thể già thường có tăng tỷ lệ mỡ, hệ quả là nặng nề khi di chuyển (khi hệ cơ lại yếu đi), các thuốc tan trong mỡ sẽ tồn lưu lâu hơn nhưng đến mức béo phì thì phải coi là "bệnh". Tỷ lệ nước ở cơ thể già giảm đi khiến các thuốc hoà tan trong nước mau bị đào thải, nhưng tới mức chán ăn thì được coi là "bệnh".

http://tieulun.hopto.org

3.2. MỨC CƠ QUAN, HỆ THỐNG

3.2.1. Thần kinh

Giảm số lượng tế bào thần kinh, trong khi đó mô đệm phát triển ở một số vùng đại não. Trong thân các nơron có sự tích tụ sắc tố lipofuchsin - là chất được coi đặc trưng của quá trình lão hoá, thì ở các đoạn tiếp hợp và ở đầu mút thần kinh có sự giảm sản xuất chất dẫn truyền trung gian (mediator). Tăng ngưỡng, và giảm tốc độ phản xạ do kém dẫn truyền.

Giảm sản xuất catecholamin khiến cơ thể già giảm khả năng hưng phấn, nhưng nếu tới mức trầm cảm thì coi là "bệnh". Giảm sản xuất dopamin khiến dáng đi cứng đơ nhưng đến mức run rẩy (Parkinson) thì là "bệnh". Có sự suy yếu rõ rệt một số hoạt động thần kinh cao cấp như : giảm sút trí nhớ, giảm hiệu quả học tập và các hoạt động sáng tạo. Tuy nhiên vẫn giữ hầu như nguyên vẹn : vốn từ ngôn ngữ, tri thức tích luỹ được.

Sự thay đổi chức năng vùng dưới đồi diễn ra chậm ở tuổi già. Vùng này vẫn thông qua thần kinh thực vật và hệ nội tiết giữ được ổn định hầu hết chỉ số nội môi trong điều kiện thuận lợi nhưng sẽ dễ mất cân bằng khi cần điều chỉnh, thích nghi.

3.2.2. Hệ nội tiết

Có sự thay đổi lớn : thay đổi nồng độ nhiều hormon trong máu và giảm mức nhạy cảm của cơ quan đích, do vậy giảm cả khả năng điều hoà ngược. Rõ nhất là suy giảm hoạt động tuyến sinh dục, mặc dù tuyến yên tiết nhiều hormon kích thích tuyến này. Từ thời Brown Sequart đã thử ghép tuyến hoặc tiêm chất chiết tuyến sinh dục mong làm cơ thể trẻ lại, nhưng thất bại.

Tuyến thượng thận giảm mức cảm ứng với sự kích thích của vùng dưới đồi và tuyến yên, cũng như giảm sự liên hệ ngược từ nồng độ 17-0H-cetosteroid. Cơ quan cảm thụ với hormon này cũng giảm số lượng thụ thể (lympho bào, tế bào gan...). Điều này được sử dụng để cắt nghĩa sự kém chịu đựng stress ở cá thể già, thậm chí có người coi đây là một cơ chế gây già.

Suy giảm chức năng tuyến giáp do nguồn kích thích từ tuyến yên không duy trì được mức cần thiết: làm ảnh hưởng tới thân nhiệt (khó duy trì khi nhiễm lạnh).

Có nhiều rối loạn trong hoạt động tuyến tụy. Nhiều trường hợp có giảm cảm thụ với insulin, khiến tụy tăng tiết hormon này. Có thể thiểu năng tế bào bêta nguyên phát (do quá trình già), hoặc thứ phát sau thời gian dài tăng tiết. Từ đó, có những thay đổi về chuyển hoá glucid, lipid ở người già (gầy, mập, tăng mỡ huyết, xơ vữa...). Cơ thể già dễ tăng nồng độ glucose-huyết trong bệnh cấp tính, do vậy dễ phát triển thành bệnh tiểu đường.

Tuyến ức liên tục giảm kích thước và chức năng ngay từ khi cơ thể còn trẻ, đến tuổi trung niên thì thoái hoá hẳn. Cấu trúc tuyến cũng có nhiều thay đổi: giảm liên tục số lượng tế bào, nhất là vùng vỏ, giảm tế bào biểu mô lưới (epithelio-reticulocyte), mất dần thể Hassal. Được xem là góp phần vào cơ chế suy giảm miễn dịch ở tuổi già.

http://tieulun.hopto.org

3.2.3. Hệ miễn dịch

Gần đây có rất nhiều công trình nghiên cứu. Các kết quả được thừa nhận chung là:

a) Kháng thể trong máu:

- Giảm hiệu giá các kháng thể tự nhiên (kháng thể chống hồng cầu lạ, kháng thể chống hồng cầu nhóm A, nhóm B ở người có hồng cầu B, A...).

- Giảm đáp ứng tạo kháng thể với kháng nguyên ngoại lai.

- Tăng sản xuất tự kháng thể: gặp ở 10 - 15% người già, càng cao tuổi càng hay gặp (kháng thể chống hồng cầu bản thân, chống ADN, chống thyroglubin, chống tế bào viền dạ dày, yếu tố dạng thấp...). Cơ chế: có thể do giảm hoạt động của T_S.

b) Đáp ứng miễn dịch tế bào:

- Giảm phản ứng da (với PPD, DNCB): so với lúc trẻ.

- Giảm phân bào (blast hoá) với các chất kích thích thường dùng (như PHA: phytohemagglutinin, concavalin A), hoặc khi nuôi cấy hỗn hợp lympho bào.

- Giảm sản xuất IL-2 (một cytokin chủ lực), đồng thời giảm cả số thụ thể ái tính cao với LL-2.

- Giảm hoạt tính và số lượng T_H trong hỗ trợ sản xuất kháng thể (phụ thuộc tuyến ức).

- Giảm sản xuất IL-3, CMCSF (còn IL-4, IL-5, IL-6 thì bình thường hoặc tăng).

- Giảm chức năng T_{H1} (hỗ trợ đáp ứng miễn dịch tế bào).

Còn chức năng T_{H2} (hỗ trợ đáp ứng miễn dịch thể): đảo lộn hoạt tính, trở thành hỗ trợ sản xuất tự kháng thể, ức chế sản xuất kháng thể chống kháng nguyên ngoại lai.

- Giảm số lượng và chức năng TCD_4 (từ tuyến ức), do vậy kém đáp ứng với kháng nguyên ung thư (neo-antigen).

- Chức năng T_C bình thường (hoặc giảm nhẹ ở nữ).

- NK: đa số tác giả thấy bình thường.

2.4. Mô liên kết

Có thuyết cho rằng sự thay đổi về lượng và chất của mô liên kết là đặc trưng của sự lão hoá: sự phát triển quá mức và giảm chất lượng, chức năng của mô này có thể gặp ở mọi nơi trong cơ thể, dễ thấy ở gan, tim, thận, phổi...

Có sự thay đổi thành phần tế bào mô liên kết, từ đó thay đổi tương quan các đại phân tử cấu trúc nên cái gọi là "khuôn liên tế bào": cụ thể có sự giảm các glycoprotein, proteoglycan cấu trúc nên các sợi đàn hồi, trong khi đó lại tăng collagen. Các sợi collagen thay đổi cấu trúc, bị gắn nhóm glycosyl trở nên khó hoà tan, trơ và có sự đảo lộn liên kết nội phân tử và liên phân tử - đặc trưng của "collagen già", chính nó gây ra tình trạng "xơ hoá" (sclerose) các cơ quan, các mô, như : vách mạch, gan, phổi, cơ quan vận động ... Hệ xương của người già cũng bị xơ, giảm lắng

http://tieulun.hopto.org

đọng calci, có thể đưa đến thoái hoá khớp, loãng xương hay rỗ xương. Điều này còn có cơ chế do rối loạn nội tiết (sinh dục) nhất là ở nữ.

Có tác giả cho rằng mô liên kết còn có chức năng nuôi dưỡng (chứa mạch máu) và tái tạo. Sự biến chất của mô này ở tuổi già góp phần làm cơ quan nhận được ít máu và vết thương lâu lành.

3.2.5. Các cơ quan khác

a) Tuần hoàn:

Huyết áp tăng theo tuổi; tim và mạch xơ hoá, do vậy cung lượng và lưu lượng tim đều giảm. Trung bình, mỗi năm giảm 1% thể tích phút và 1% lực bóp tim. Nhưng quan trọng hơn là giảm dự trữ và thích nghi của tim: tim trẻ có thể tăng năng suất 15 - 20 lần, tim người 65 tuổi : 7 - 10 lần. Huyết áp tăng càng làm tim dễ bị quá tải.

Giảm mật độ mao mạch trong mô liên kết, thêm nữa màng cơ bản mao mạch dày hơn (nhất là ở phổi): kém tưới máu cho cơ quan, kém trao đổi chất qua mao mạch.

Hệ tuần hoàn kém đáp ứng và nhạy cảm với sự điều hoà của nội tiết, thần kinh trung ương và thực vật.

b) Phổi :

Xu hướng phát triển mô xơ, nhu mô phổi kém đàn hồi, mô liên kết phát triển làm vách trao đổi dày hơn, trong khi mật độ mao mạch quanh phế nang giảm xuống. Do vậy, dung tích sống ở người từ 45 - 50 tuổi đã bắt đầu giảm rõ rệt.

c) Thận :

Kém cô đặc nước tiểu, nước tiểu tăng số lượng và giảm tỷ trọng, mặc dù máu qua cầu thận giảm rõ rệt. Urê huyết có thể tăng ở người già, cùng với giảm hệ số thanh lọc.

d) Tạo máu :

Sự tạo máu của tủy xương suy giảm rõ rệt. Ống tiêu hoá kém tiết dịch. Khối cơ và lực co đều giảm.

3.3. THAY ĐỔI Ở MỨC TẾ BÀO

Cơ thể được cấu tạo từ nhiều loại tế bào, mỗi loại khác nhau về hình thái, chức năng (sự biệt hoá) và ở đây quan trọng là khác nhau về khả năng phân chia và thời hạn sống.

Một số tế bào phân chia thường xuyên hoặc theo chu kỳ để tạo ra những tế bào biệt hoá cao và có đời sống không đều. Ví dụ, các tế bào gốc (nguồn) ở tủy xương, nguyên bào tinh, tế bào cơ bản của biểu mô, tế bào nguyên thủy của khe ruột. Còn có thể xếp vào đây: nguyên bào máu, nguyên hồng cầu non, nguyên tủy bào, tế bào tinh.

Loại tế bào thứ 2 là những tế bào chín, đã biệt hoá cao, nói chung bình thường thì không phân chia (hoặc rất hiếm khi phân chia) nhưng trong những điều kiện nhất

http://tieulun.hopto.org

định vẫn có khả năng phân bào nhanh. Đó là những tế bào "thuận nghịch sau phân chia" (postmitotic), gồm có: tế bào xơ (fibrocyte), tế bào sụn, cốt bào, tế bào nội mô, tế bào nhu mô gan, thận và một số cơ quan khác.

Nhóm tế bào thứ ba là những tế bào "không thuận nghịch sau phân chia" do đã biệt hoá rất cao, không bao giờ phân chia ở bất cứ điều kiện nào: hồng cầu, bạch cầu hạt, tế bào biểu mô, thượng bì... Cũng chia thành 2 nhóm: sống ngắn ngày (bạch cầu, biểu mô, tinh trùng, hồng cầu...) và sống dài ngày (tế bào trứng: oocyte, tế bào cơ, thần kinh...).

Sự lão hoá của các tế bào phân chia (mitotic) thể hiện bằng giảm số lượng và giảm khả năng phân bào người ta đã phát hiện tình trạng phổ biến ở người già: giảm số lượng tế bào gốc ở tủy xương và ở ruột, đặc biệt là sự kéo dài chu kỳ phân bào của chúng, ở mọi khâu:

- Chúng khó (chậm) bước vào chu kỳ: nghẽn ở G_0 - G_1.

- Chậm chuyển từ khâu tiền tổng hợp ADN sang khâu tổng hợp (nghẽn ở G_1 - S).

- Chậm tổng hợp ADN và chuyển sang phân bào (nghẽn G_2-M).

Khi cấy ghép tế bào gốc từ cơ thể già sang cơ thể trẻ (thuần chủng hoặc chiếu xạ liều cao) thì tế bào này hoạt động mạnh lên, phục hồi rõ rệt chức năng phân chia của mình. Ngược lại, cấy tế bào gốc từ cơ thể trẻ sang cơ thể già, tế bào trẻ giảm sút hoạt động rõ rệt (nhưng vẫn mạnh hơn tế bào gốc ở cơ thể già). Như vậy, vai trò môi trường cũng quan trọng như vai trò nguồn gốc của tế bào (lấy từ cơ thể trẻ hay già). Huyết thanh thêm vào môi trường nuôi cấy tế bào gốc có tác dụng kích thích hay ức chế, tùy theo lấy từ cơ thể trẻ hay già.

Thí nghiệm Hayflick (xem trên): nuôi cấy dài ngày fibroblast, tế bào cũng chỉ nhân lên trung bình 50 lần (về lý thuyết 2^{50} = 10.000kg) nhưng số lần nhân lên cao hay thấp còn tùy thuộc tế bào lấy từ cơ thể trẻ hay già. Do vậy, nhiều ý kiến cho rằng cơ chế già nằm ngay trong bản thân (nhân) tế bào, sẽ mất đi nếu tế bào chuyển dạng sang dạng ung thư. Tuy nhiên, những thí nghiệm tiếp theo lại cho kết quả mâu thuẫn: fibroblast chuột nhắt có thể phân bào tới 100 lần khi nuôi cấy nhân tạo, mặc dù bản thân chuột chỉ sống 2 - 3 năm, trong khi người sống trên 70 năm. Như vậy có ý kiến cho rằng chỉ nên coi số lần chia của fibroblast ở mỗi loài là đặc tính biệt hoá riêng của loại tế bào này, mà không liên quan đến tuổi thọ của loài đó.

- Sự lão hoá của loại tế bào thuận nghịch sau phân chia còn ít được nghiên cứu. Khi bị thương, khi cắt một phần gan hoặc một quả thận, ta có thể quan sát nhu mô cơ quan phân triển (tái sinh bù). Mức độ phân triển phụ thuộc vào cơ quan và tuổi cơ thể chủ, giảm rõ rệt ở tuổi già. Cơ chế giảm ở đây là sự kéo dài giai đoạn chậm trễ (lag-period), tức là giai đoạn từ khi nhận được kích thích phân bào cho tới khi bắt đầu phân bào. Ngoài ra, còn có sự giảm chức năng của tế bào phân triển, có lẽ vì chúng giảm mức biệt hoá để bước vào phân chia.

- Còn loại tế bào không thuận nghịch sau phân chia - lại có đời sống tương đối ngắn thì sự lão hoá của chúng được quan niệm là sự biệt hoá và sau đó là những biến đổi đi đến huỷ tế bào. Chúng không bao giờ tự phân chia mà được thay thế bằng sự

http://tieulun.hopto.org

phân bào của các tế bào gốc. Có thể coi hồng cầu (với tuổi khác nhau), bạch cầu hạt (với quá trình chia múi của nhân)... thuộc loại tế bào này. Như vậy, sự già và chết của loại tế bào này xảy ra thường xuyên, trong suốt cuộc sống mỗi cá thể, bất kể cá thể đó là trẻ hay già. Dẫu sao, cũng phát hiện được sự khác nhau ít nhiều giữa các tế bào cùng loại, lấy từ cơ thể trẻ hay già. Chẳng hạn, bạch cầu hạt ở cơ thể già giảm khả năng thực bào, tinh trùng ở cơ thể già kém khả năng gây thụ tinh.

Có những tế bào sau phân chia (biệt hoá cao) không được thay thế, nghĩa là chúng không chết già và tồn tại suốt cuộc đời cá thể. Nếu một số chết đi vì những nguyên nhân ngẫu nhiên (tai biến) thì số còn lại chia nhau chịu toàn bộ chức năng cơ quan. Chẳng hạn, tế bào cơ tim, cơ vân, tế bào tháp ở thuỳ trán, tế bào Purkinje ở tiểu não... Người ta cho rằng tế bào loại này có vai trò quan trọng trong cơ chế lão hoá của cơ thể khi chúng thay đổi theo tuổi. Ở cơ thể già, các tế bào này trở nên đáp ứng kém với sự tăng tải chức năng, chậm đáp ứng với kích thích, kéo dài giai đoạn phục hồi sau đáp ứng với kích thích. Về hình thái vi thể chúng cũng có nhiều thay đổi khi cơ thể già: tăng kích thước và thay đổi cấu trúc ti lạp thể, thu hẹp bộ máy sản xuất protein (ribosom), tăng số lượng và kích thước thể tiêu (lysosom), dày màng tương chất, thay đổi cấu trúc nhân... Đặc biệt, hay gặp các không bào chứa các mảnh màng cơ quan tử chưa tiêu hết, nhất là chứa lipofuscin. Giảm chuyển hoá năng lượng, giảm lượng kali nội bào, do đó giảm điện thế màng và làm giảm tính chịu kích thích, tính dẫn truyền, giảm tính nhạy cảm, tính đáp ứng với các kích thích, và tính tương tác liên tế bào.

3.4. THAY ĐỔI Ở MỨC PHÂN TỬ

Quá trình lão hoá kéo theo sự tích luỹ các loại phân tử chỉ gặp ở tuổi trẻ trong các tình trạng bệnh lý, chẳng hạn, chất lipofuscin trong nhiều loại tế bào, hoặc chất hemosiderin trong đại thực bào hệ liên võng, hoặc chất dạng tinh bột (amyloid) ở hầu hết người già trên 80 tuổi. Bộ ba cơ quan nhiễm amyloid là não, tim và đảo tụy. Các phân tử collagen trở nên trơ ỳ, kém hoà tan, dễ bị co do nhiệt, đảo lộn cấu trúc và gắn glycosyl. Tích luỹ nhiều enzym mất đặc hiệu, không còn hoạt động nhưng đáng chú ý nhất là những biến đổi trong ADN và ARN; ADN gắn chặt hơn với histon và kim loại, dễ bị phân đoạn, nhiều nhiễm sắc thể có cấu tạo sai lạc. Các enzym chịu trách nhiệm phục hồi những tổn thương của ADN cũng giảm hoạt tính.

4. TUỔI GIÀ VÀ BỆNH TẬT

Như trên đã trình bày, già làm giảm chức năng mọi cơ quan, do đó hạn chế khả năng thích ứng và phục hồi, dễ đưa đến rối loạn cân bằng nội môi. Đó là tiền đề cho bệnh tật xuất hiện. Có thể là bệnh nhẹ từ tuổi trẻ nay phát triển mạnh ở cơ thể già, cũng có thể là bệnh mới, tương đối đặc trưng cho người già. Có thể coi bệnh người già là bệnh phát sinh do tuổi (tuổi trẻ rất ít mắc), bắt nguồn từ sự thay đổi tế bào, cơ quan, hệ thống trong quá trình lão hoá, đưa đến tình trạng kém bảo vệ (giảm phục hồi, tái tạo, phì đại, giảm viêm, sốt, giảm đáp ứng với hormon, chất trung gian, dễ tổn thương do stress ...). Do vậy tỷ lệ tử vong tăng: tăng gấp đôi sau 8 năm. Diễn biến bệnh không điển hình, dễ bất ngờ.

http://tieulun.hopto.org

Bệnh đặc trưng cho tuổi già thường gặp: ung thư, tim mạch, tiểu đường, loãng xương... Cứ mỗi thập niên tuổi, tỷ lệ chết do tim mạch lại tăng gấp 2 - 3 lần. Với ung thư, nhiễm khuẩn cũng tương tự. Bệnh tim mạch và u làm giảm thọ 10 - 12 năm.

Nhiều loài động vật lúc trẻ không mắc các bệnh như ở người nhưng về già chúng cũng xuất hiện: xơ vữa tự nhiên (ở voi, lợn, khỉ, bồ câu...), viêm quanh mạch có nút, xơ cầu thận (chó, gặm nhấm), ung thư, loãng rõ xương, khớp .... Điều đặc biệt là cơ thể động vật khi già cũng có sự tăng sinh và biến chất của mô liên kết, tương tự như ở người.

Thống kê ở Việt Nam cho thấy người già trên 65 tuổi (ngoài bệnh đặc trưng tuổi già) có mang 1 - 3 bệnh mạn tính khác, hoặc mới mắc, hoặc từ trẻ nay nặng lên. Trên thực tế, số người chết thuần tuý do già là rất hiếm.

Có những hội chứng bệnh lý di truyền làm cơ thể già đi rất nhanh khiến phải nghĩ đến sự tồn tại những "gen gây già", bên cạnh đó là tình trạng di truyền về tuổi thọ làm ta nghĩ đến những "gen tuổi thọ". Các theo dõi, điều tra gợi ra hai ý: quá trình lão hoá có vai trò của *ngoại cảnh*, do vậy nhiều thuyết cho rằng già là quá trình tích luỹ các tổn thương không hồi phục do các tác nhân có hại (xạ, gốc tự do, vi khuẩn ...). Nhưng quan trọng hơn là do *di truyền*. Ở đây có hai yếu tố chi phối:

1) Khả năng sống giúp cho cơ chế dễ thích nghi, do nhiều gen phụ trách

2) Nhịp điệu sống, quy định tốc độ giảm khả năng sống do một số gen khác phụ trách. Cũng có khi chia ra hai nhóm gen: *phát triển* (giúp cơ thể lớn lên và phát triển thành già: sớm hay muộn); và *duy trì* (làm già nhanh hay chậm). Trong quần thể, có sự tổ hợp rất đa dạng của hai loại gen trên gây ra tình trạng già sớm hay muộn, và già nhanh hay chậm.

Đã phát hiện một số rất hiếm các cá thể già rất chậm: Người 20 tuổi có ngoại hình và nét mặt của trẻ 10 tuổi. Hay gặp hơn là các hội chứng mau già (progerie).

- *Hội chứng Hutchinson-Gilfod*: do một gen lặn ở nhiễm sắc thể thường, khá hiếm gặp. Dấu hiệu già đầu tiên xuất hiện ngay lúc một tuổi, chết trong vòng trên dưới 10 tuổi với các biểu hiện: già nhanh, chậm lớn, bạc tóc, đục nhân mắt, khí thũng ở phổi, tăng cholesterol trong máu, xơ vữa, mô liên kết phát triển, mặt có nét già tự nhiên và điển hình.

- *Hội chứng Werner*: cũng do gen lặn, khá hiếm gặp. Dấu hiệu già xuất hiện vào tuổi sắp dậy thì; bạc tóc, hói, teo xương, sừng hoá da, đục nhân mắt, xơ vữa, tiểu đường, giảm thính lực, dễ mắc u ở mô đệm, có sự tăng sinh mô liên kết ... và chết ở tuổi 15 - 25.

Cả hai hội chứng: nuôi cấy fibroblast đều khó phân bào.

Các nhiễm sắc thể giới tính cũng mang những gen gây già nhanh (hội chứng Down, hội chứng Turner...).

http://tieulun.hopto.org

Bảng dự đoán tuổi thọ ở Mỹ cách đây 2 thập kỷ

Tuổi thọ hiện tại	Tuổi hy vọng sống tiếp (năm)		Tỷ lệ nam/nữ (%)
	Nam	Nữ	
Mới đẻ	70,7	78,1	90,5
60 tuổi	17,5	22,4	78,1
65	14,2	18,5	76,8
70	11,3	14,8	76,4
75	8,8	11,5	76,5
80	6,7	8,6	77,0
85	5,0	6,3	79,4

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH VI TUẦN HOÀN

Mục tiêu

1. Trình bày đại cương cấu trúc, chức năng đơn vị vi tuần hoàn.

2. Mô tả và nói cơ chế các rối loạn cơ bản vi tuần hoàn

3. Mô tả, nói cơ chế và hậu quả các rối loạn vi tuần hoàn cục bộ

4. Mô tả, nói cơ chế và hậu quả các hội chứng rối loạn vi tuần hoàn toàn thân.

1. ĐẠI CƯƠNG

Hệ tuần hoàn chia ra: tuần hoàn *trung ương* và *ngoại biên.*

1.1.TUẦN HOÀN TRUNG ƯƠNG (HAY TUẦN HOÀN HỆ THỐNG)

Gồm tim, mạch lớn, mạch nhánh (có thể thấy bằng mắt thường). Tim có chức năng bơm máu vào hệ mạch đảm bảo một lưu lượng và một huyết áp phù hợp, còn các mạch với khả năng co dãn có chức năng điều chỉnh lưu lượng và làm cho huyết áp mất dần sự phân biệt tối đa và tối thiểu. Như vậy, tuần hoàn hệ thống có nhiệm vụ bảo đảm mọi điều kiện cần thiết cho tuần hoàn mao mạch (ở các cơ quan và ngoại biên) hoàn thành chức năng. Tuy nhiên, dòng máu khi vào hệ mao mạch vẫn còn phải tiếp tục được điều hoà bằng những cơ chế tại chỗ.

Sinh lý bệnh tuần hoàn trung ương đã được nói ở chương Sinh lý bệnh tuần hoàn chung, trước khi nghiên cứu tuần hoàn ngoại biên.

1.2. TUẦN HOÀN NGOẠI BIÊN (HAY TUẦN HOÀN CƠ QUAN)

Gồm các mạch máu rất nhỏ và mao mạch, vách rất mỏng - nơi máu trao đổi chất với tế bào, qua khoảng gian bào. Chỉ có thể nghiên cứu tuần hoàn cơ quan bằng kính hiển vi, do vậy, phần này có tên là *vi tuần hoàn.*

Vi tuần hoàn cấu tạo từ các đơn vị có cấu trúc và chức năng tương tự nhau, có cơ chế tự điều hoà riêng. Trong bệnh lý, chúng cũng có những rối loạn riêng và cách chẩn đoán, điều trị riêng.

Rối loạn *vi tuần hoàn* được chia làm hai nhóm :

(1) *Rối loạn vi tuần hoàn cục bộ* : do các nguyên nhân và cơ chế tại địa phương gây ra, biểu hiện bằng các rối loạn tại chỗ. Ví dụ : trong viêm, tắc mạch, chèn ép, hoặc chấn thương tại chỗ...

(2) *Rối loạn vi tuần hoàn toàn thân* : thường do các nguyên nhân và cơ chế tác động trên phạm vi toàn thân, gây ra những rối loạn ở hệ vi tuần hoàn toàn thân. Ví dụ, rối loạn vi tuần hoàn trong sốc, trong mất nước hoặc rối loạn vi tuần hoàn toàn thân do tăng huyết áp, mất máu, do suy tim, ngạt, tiểu đường... vân vân.

http://tieulun.hopto.org

Nhiều bệnh, lúc khởi đầu rất khác nhau về bệnh nguyên, bệnh sinh, triệu chứng... nhưng cuối cùng lại dẫn đến sự tương tự về rối loạn vi tuần hoàn. Do vậy, rối loạn vi tuần hoàn - cục bộ và toàn thân - được xếp vào *các quá trình bệnh lý điển hình*, cùng *với viêm, sốt, rối loạn chuyển hoá, rối loạn miễn dịch*... vân vân.

2. ĐƠN VỊ VI TUẦN HOÀN

2.1. CẤU TRÚC

Đơn vị vi tuần hoàn được cấu trúc từ 3 loại mạch : mạch *đến*, mạch *trao đổi* và mạch *đi*.

2.1.1. Nhóm mạch đến

a) Tiểu động mạch (arteriol)

Là mạch khởi đầu đơn vị vi tuần hoàn, có đường kính giao động từ 30 - 120 *mcm* (micromet), nhưng điểm đặc trưng là lớp áo cơ của tiểu động mạch chỉ còn là một lớp tế bào cơ đơn. Nếu lớp áo cơ gồm nhiều sợi chồng lên nhau (áo kép) thì đó là động mạch của tuần hoàn hệ thống.

b) Động mạch tận (terminal) hay còn gọi là hậu động mạch (metarteriol)

Là sự phân nhánh của tiểu động mạch, số nhánh từ 2 - 10, có đường kính 15 - 25 *mcm*, với đặc trưng là lớp áo cơ không còn bao phủ liên tục quanh mạch máu, mà cách quãng dần, rồi mất hẳn để chuyển thành *tiền mao mạch* với đường kính chỉ còn 10 - 15 *mcm*. Tại đây, xuất hiện một cơ thắt vòng gồm hai tế bào cơ hình bán nguyệt, co thắt chu kỳ, có tác dụng điều chỉnh lượng máu qua mao mạch nằm ở phía sau.

2.1.2 Mạch trao đổi

- Là những mao mạch chính thức, đường kính 2 - 20 *mcm*, vách chỉ gồm một lớp tế bào nội mạc dày 1 *mcm* (trừ chỗ có cái nhân).

- Tế bào nội mạc mao mạch có trương lực làm nó phồng và xẹp - có tác dụng làm thay đổi cỡ lòng mao mạch. Tuy nhiên, toàn bộ mao mạch co hay dãn chủ yếu nhờ những tế bào "quanh mạch" (pericyte), bám rải rác quanh mao mạch. Khi nó co rút dưới tác dụng của một số hoạt chất, nó làm cho mao mạch nhăn nhúm (hẹp lại).

- Chiều dài mao mạch *nuôi* thay đổi từ vài chục tới vài trăm *mcm*, còn chiều dài mao mạch *nhánh* (nối ngang các mao mạch nuôi) chỉ trong khoảng 3 - 10 *mcm*. Tuy nhiên, sự phân biệt này ít ý nghĩa.

- *Mật độ* mao mạch là số mao mạch bị cắt ngang khi nhát cắt có diện tích 1 mm^2. Mật độ này cao hay thấp tùy loài (ếch: 400/ mm^2; ngựa: 1350/ mm^2; người:1000 - 2000/ mm^2...) và tùy cơ quan : thưa thớt ở mô liên kết, mô mỡ, xương, sụn, da...; dày đặc ở cơ, gan, tim, tuyến... (ở cơ trơn, số mao mạch ngang với số tế bào, còn ở cơ vân và ở tim số mao mạch nhiều gấp 2,5 - 3 lần số tế bào cơ).

http://tieulun.hopto.org

- Khi cơ quan hoạt động tối thiểu (nghỉ), đa số mao mạch xẹp lại, không chứa máu, do vậy không quan sát được dưới kính hiển vi nhưng khi cơ quan hoạt động ở cường độ cao thì toàn thể mao mạch chứa đầy máu, khiến số lượng của chúng tăng tối đa (gấp 3 - 10 lần lúc nghỉ). Thể tích, nhiệt độ và màu hồng của cơ quan do đó cũng tăng lên rõ rệt, có thể thấy rõ bằng mắt thường.

- *Xoang* : ở một số cơ quan (gan, lách, tủy, hạch), mao mạch phình ra rất lớn tạo thành các xoang, với nhiều ngóc ngách, đường kính lên tới 50 *mcm* và diện tích vách mạch tăng gấp hàng chục lần. Các xoang làm cho dòng máu chảy qua chậm lại, bị xoáy trộn và tiếp xúc kéo dài với vách xoang, do vậy khả năng trao đổi là rất lớn. Bản thân vách xoang cũng co dãn chu kỳ, gồm 4 pha kế tiếp nhau.

- *Pha đổ đầy* : bắt đầu khi cơ thắt ở sau xoang co lại, máu dồn ứ và tăng áp lực trong xoang khiến đường kính xoang tăng gấp 1,5 - 3,0 lần. Do vậy, nước thoát qua vách xoang làm máu bị cô đặc.

- *Pha tích động* : cơ thắt trước xoang cũng co lại, khối máu trong xoang bị cô lập và cô đặc thêm ô : vài phút ; hay hàng giờ trong bệnh lý.

- *Pha thải loại* : cơ thắt sau mở, trương lực đẩy khối máu vào tĩnh mạch.

- *Pha thông chảy* : cơ thắt trước của xoang mở ra, máu (loãng) vào chiếm chỗ trong xoang.

Vậy, xoang là nơi thực hiện sự trao đổi, đồng thời là nơi chứa máu dự trữ.

2.1.3. Nhóm mạch đi

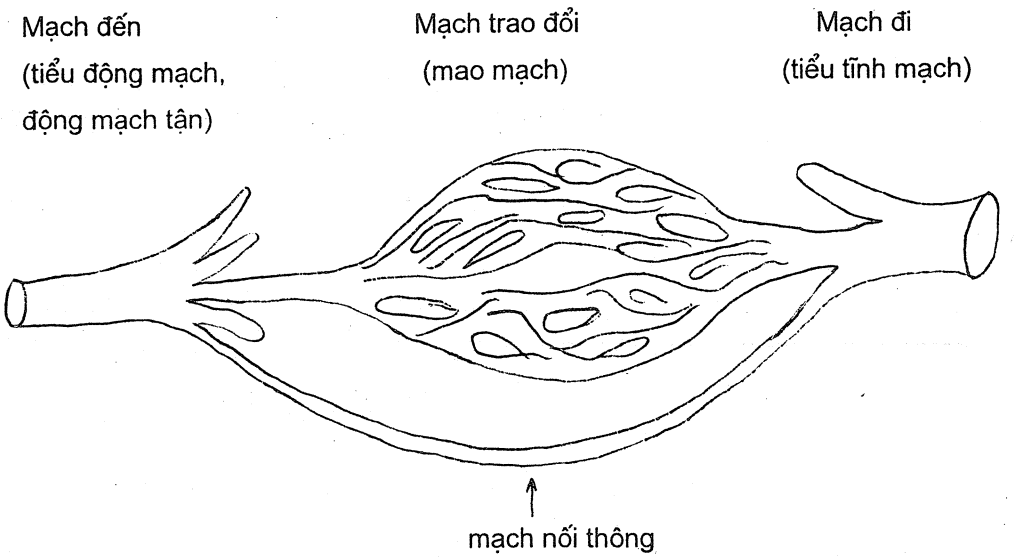
a) Tiểu tĩnh mạch (venule):

Do các mao mạch họp lại mà thành, tiếp đó tiểu tĩnhmạch tiếp tục quy tụ thành những tĩnh mạch lớn hơn. Đường kính của tĩnh mạch bao giờ cũng lớn hơn nhiều (đạt tới vài trăm *mcm*) so với động mạch cùng cấp nhưng số lượng tĩnh mạch thì chỉ bằng 40 - 60% số động mạch. Sức chứa của tĩnh mạch trong vi tuần hoàn có thể gấp 4 - 5 lần, hoặc hơn nữa, của động mạch cùng cấp. Trong bệnh lý, đây là nơi tích đọng một lượng lớn máu của cơ thể, có thể làm giảm nghiêm trọng thể tích máu tuần hoàn.

b) Mạch nối thông :

Cũng là mao mạch nhưng có đường kính lớn (20 - 40 mcm) nối thẳng từ tiểu động mạch sang tiểu tĩnh mạch; vách mạch này cấu trúc bằng các tế bào cơ liên (myoepitheloide). Đầu mạch nối thông có một cơ thắt, gồm hai tế bào cơ, hình bán nguyệt; khi co lại sẽ làm mạch nối thông bị tắc, nhưng khi nó dãn rộng sẽ làm cho hầu hết máu đi thẳng từ động mạch qua tĩnh mạch (không qua mao mạch). Như vậy chức năng của mạch nối thông là giúp vi tuần hoàn tiêu thoát số máu tới quá nhiều và để các mạch trao đổi được nghỉ. Trong bệnh lý, nó có thể gây thiếu nuôi dưỡng tế bào. Mạch nối thông ở thận khi mở đồng loạt có thể làm cầu thận thiếu máu dẫn đến vô niệu.

http://tieulun.hopto.org



Cấu trúc chung của đơn vị vi tuần hoàn

2.2. SINH LÝ ĐƠN VỊ VI TUẦN HOÀN

Thể hiện bằng sự điều chỉnh tốc độ máu, áp lực máu, sự trao đổi với tế bào..., nhằm đáp ứng tối ưu chức năng tưới máu và trao đổi. Có nhiều đặc điểm khác biệt với tuần hoàn hệ thống.

2.2.1. Tốc độ máu

Nếu ở tuần hoàn hệ thống máu chảy rất nhanh (0,5 m/sec ở động mạch chủ) và không đều (do tim bơm máu ra từng nhát), thì ở vi tuần hoàn máu chảy với tốc độ rất chậm (hàng ngàn lần) và rất đều, do cây động mạch đã mở rộng và do sự xóa nhòa huyết áp tối đa - tối thiểu. Hầu như không còn ảnh hưởng của nhịp tim ở đây nữa.

Tốc độ máu ở tiểu động mạch là 0,7 - 3,5 mm/sec tùy theo đường kính của mạch; sang đến tiểu tĩnh mạch tốc độ càng chậm hơn : 0,3 - 1,2 mm/sec; còn ở mao mạch là 0,1 - 0,5 mm/sec. Dưới kính hiển vi, trung bình mỗi giây có 5 - 15 hồng cầu qua một mao mạch, tính ra 1,0 ml máu qua một mao mạch đường kính 10 mcm hết 3600 giờ, tức 150 ngày. Có thể tính ra số mao mạch (phải rất lớn) để mỗi giây chúng tiêu thoát được gần 100 ml máu do tim bơm ra. Nói chung, tốc độ máu trong mao mạch là chậm và rất đều đặn.

2.2.2. Áp lực máu

Tại *mỗi điểm* của tuần hoàn hệ thống, ta có một huyết áp tối thiểu và tối đa (do tim bơm máu từng nhát), càng xa tim hai huyết áp này càng giảm xuống (do ma sát vào vách mạch), đồng thời có xu hướng chập lại làm một (do tính đàn hồi của thành động mạch). Khi vào tới vi tuần hoàn thì hai huyết áp đó đã chập lại : ta chỉ còn một trị số huyết áp. Tuy nhiên, tại *hai điểm* khác nhau của vi tuần hoàn, ta vẫn có hai trị

http://tieulun.hopto.org

số huyết áp trong đó trị số huyết áp của điểm gần tim trái bao giờ cũng cao hơn - như quy luật chung của tuần hoàn.

Từ 1826 Landis đã thấy rất đúng là áp lực máu ở *đầu* mao mạch (còn gọi là mao-động mạch) cao hơn ở *cuối* mao mạch - tức ở mao tĩnh mạch : 30 so với 10 mmHg, tuy nhiên về sau con số cụ thể đo được thay đổi khá nhiều (tùy vị trí) : ở phổi thì rất thấp (15 mmHg), còn ở thận thì rất cao (tới 70 mmHg). Trong toàn thân, người ta hay gặp con số trung bình ở đầu mao mạch là 28-36 và ở cuối mao mạch là 18 - 26 mmHg.

2.2.3. Sự trao đổi

Mạch của tuần hoàn hệ thống không có sự trao đổi (vì vách quá dày), còn chức năng quan trọng nhất của vi tuần hoàn là trao đổi (chủ yếu thực hiện ở mạch nuôi) ; gồm : trao đổi *thụ động* và *chủ động*.

a) Trao đổi thụ động :

Trước hết xảy ra đối với nước, nhờ vậy các chất hoà tan trong nước cũng được trao đổi qua vách mạch. Lượng nước trong máu hàng ngày ra khỏi hoặc trở về là hàng trăm hay ngàn lít, là do kết quả của mối tương quan động giữa lực đẩy nước ra và lực kéo nước vào, gồm :

- *Áp lực thủy tĩnh* (do huyết áp tạo ra) có xu hướng đẩy nước từ máu ra gian bào. Chống lại nó là áp lực thủy tĩnh ở gian bào.

- *Áp lực keo-thẩm thấu* (do protein quyết định) có xu hướng kéo nước gian bào vào lòng mạch. Chống lại nó là áp lực keo ở gian bào.

Các chất hoà tan theo nước mà trao đổi giữa lòng mạch và tế bào, tuy nhiên, vai trò *nồng độ* các chất đó là quyết định (xem dưới).

Kết quả của sự cân bằng tương quan giữa các áp lực nói trên là:

+ Ở phần đầu mao mạch : nước đi ra khỏi mạch;

+ Ở phần cuối mao mạch : nước đi từ gian bào vào mạch.

Kết quả của một thí nghiệm đo ở mao mạch đầu ngón tay cho thấy áp lực thủy tĩnh trong các đoạn (đầu, giữa, cuối) là 36, 27 và 24 *mmHg*; chống lại nó là áp lực thủy tĩnh ở gian bào (4 - 6 *mmHg*); còn áp lực keo trong mạch khoảng 32, chống lại nó là áp lực keo ở ngoài mạch (4 - 5 *mmHg* - chênh nhau 26 *mmHg*). Kết quả, áp lực đẩy nước ra khỏi lòng mạch (ở đầu mao mạch) là 36-4-26=+6 *mmHg*; còn áp lực kéo nước vào (ở cuối mao mạch) là 24-4-26=-6 *mmHg*. Lượng nước trao đổi hàng ngày qua mao mạch rất lớn (hàng trăm - ngàn lít), riêng mao mạch cầu thận đã trao đổi ~170 lít. Chỉ một lượng nước rất nhỏ trở về mao mạch bằng đường bạch huyết (dưới 5 lít/ngày).

b) Các chất hoà tan :

Ngoài cách trao đổi theo nước qua vách mạch, thì nồng độ các chất đó cũng quyết định chiều trao đổi, theo nguyên lý nơi có nồng độ cao hơn sẽ sang nơi có

http://tieulun.hopto.org

nồng độ thấp. Do vậy, CO_2, urê, creatinin... từ tế bào vào máu, còn oxy, glucose từ máu vào tế bào. Đây vẫn là trao đổi thụ động (khuyếch tán).

c) Trao đổi tích cực :

Được thực hiện bằng *vi nang*. Đó là các túi nhỏ dung tích 0,00017mcm^3, hình thành trong bào tương của tế bào nội mạc mao mạch, trong chứa chất trao đổi. Vi nang di chuyển tới bề mặt tế bào thì mở ra để giải phóng các chất mà nó chứa ra khỏi tế bào. Người ta đã quan sát thấy có trường hợp mỗi mcm^3 bào tương chứa tới 400 - 2000 vi nang đang di chuyển theo hai chiều ngược nhau.

Đây là sự trao đổi tích cực, đòi hỏi năng lượng và liên quan với thụ thể, và do vậy có thể leo ngược bậc thang nồng độ - tức là từ nơi nồng độ thấp sang nơi nồng độ cao. Tuy nhiên, sự trao đổi kiểu này không giữ vị trí quan trọng ở tế bào nội mạc mao mạch.

d) Tính thấm :

Tế bào nội mạc của mao mach có những khe lọc ở chỗ giáp ranh (ghép nối) hai tế bào, ngoài ra còn những lỗ lọc xuyên qua bào tương, nhiều nhất là ở mao mạch cầu thận.

Bình thường, các lỗ này với đường kính khoảng 40 - 50 A^o , cho phép hầu hết các chất trong máu tự do đi qua, trừ các chất có kích thước lớn (phân tử lượng trên 70.000). Nhờ vậy, trong khi các chất khác có nồng độ tương đương nhau giữa hai khu vực - gian bào và lòng mạch - thì nồng độ protein trong lòng mạch bao giờ cũng cao hơn hẳn trong gian bào. Đó là biểu hiện bình thường của tính thấm. Nói "tính thấm" mao mạch là nói nó có để lọt protein từ lòng mạch ra ngoài hay không. Trên thực tế, người ta đo tính thấm bằng so tỷ lệ giữa nồng độ protein của hai khu vực.

Trong bệnh lý, gọi là *tăng* tính thấm mao mạch khi các lỗ lọc để lọt các chất phân tử lượng lớn từ máu ra gian bào. Có trường hợp tăng tính thấm (tại chỗ hay toàn thân) tới mức làm cho dịch gian bào có nồng độ protein ngang với nồng độ trong máu.

2.3. LƯU BIẾN HỌC (RHEOLOGY) Ở VI TUẦN HOÀN

2.3.1. Nhắc lại vài đặc điểm lưu biến học ở tuần hoàn hệ thống

- *Tỷ trọng* máu toàn phần (P/V) là 1,050 - 1,060, phụ thuộc vào tỷ trọng hồng cầu (tỷ trọng hồng cầu 1,097 ; còn tỷ trọng huyết tương chỉ 1,027 - 1,029 (chủ yếu do nồng độ protein quyết định).

- *Tỷ khối* máu (m/V) là 1,075, trong đó tỷ khối của huyết tương là 1,035 và của hồng cầu là 1,085.

- *Hematocrit* : 38 - 45%, tùy thuộc vào giới (chênh 10 - 15%).

- *Độ nhớt* : phụ thuộc vào 5 yếu tố, gồm hematocrit, nồng độ protein, sự biến dạng của tế bào máu, tốc độ máu và đường kính mạch máu. Nói chung, độ nhớt của máu cao gấp 5 lần độ nhớt của nước nếu đo ở các mạch máu lớn.

http://tieulun.hopto.org

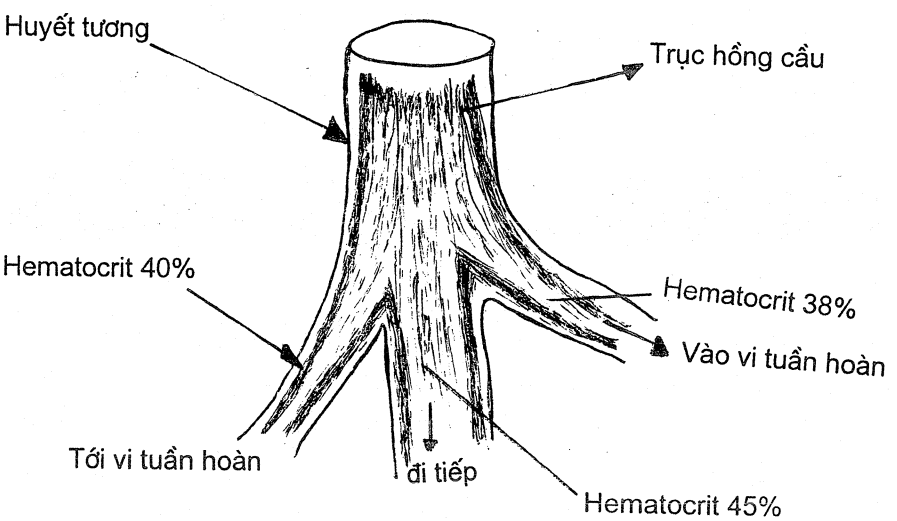
Những chỉ số trên bị thay đổi rất lớn khi đi từ tuần hoàn hệ thống sang vi tuần hoàn. Nguyên nhân : ở động mạch chủ, hồng cầu và huyết tương không thể không có sự xáo trộn, nhưng khi sang các động mạch nhánh thì dần dần hồng cầu (do tỷ trọng cao) sẽ chảy ở trung tâm lòng mạch, còn huyết tương chảy ở ngoại vi (tiếp giáp vách mạch). Từ đó, mỗi khi có mạch rẽ thì huyết tương rẽ sang mạch nhánh nhiều hơn so với số hồng đi theo - làm cho hematocrit ở các mạch rẽ có xu hướng giảm dần.

2.3.2. Lưu biến học ở vi tuần hoàn

- Trước hết, hematocrit trong vi tuần hoàn rất thấp (30% hay 20%), nhờ vậy máu rất dễ lưu thông trong mao mạch.

- Tỷ trọng và tỷ khối máu trong vi tuần hoàn cũng thấp rõ rệt : do giảm tỷ lệ hồng cầu, đồng thời do thoát mạch một số protein.

- Độ nhớt máu hạ xuống rõ rệt vì các lý do trên, và còn do thay đổi tốc độ dòng máu và đường kính mạch. Hồng cầu hơi phồng (do tăng nồng độ CO_2) nhưng dễ biến dạng hơn khi qua các mạch nhỏ.



Xu hướng giảm hematocrit ở vi tuần hoàn

Tất cả đem lại kết quả chung, là làm cho sự lưu thông máu ở vi tuần hoàn thuận lợi hơn. Nhưng trong bệnh lý, chỉ cần máu ứ đọng hơi lâu làm cho nước lượng thoát mạch hơi tăng lên cũng đủ gây tăng độ nhớt và các thông số khác, khiến dễ kéo theo các rối loạn về lưu biến.

2.4. ĐIỀU HOÀ HOẠT ĐỘNG VI TUẦN HOÀN

2.4.1. Qua sự điều hoà chung (toàn thân)

Những yếu tố thần kinh - thể dịch điều hoà tuần hoàn hệ thống (tuần hoàn trung ương) trên phạm vi toàn thân (như nhịp tim, cung lượng, lưu lượng và huyết áp

http://tieulun.hopto.org

chung), cũng có ảnh hưởng điều hoà cả vi tuần hoàn. Chẳng hạn, ở người suy tim, ngoài các rối loạn ở tuần hoàn hệ thống, còn có sự thay đổi lớn (thứ phát) ở vi tuần hoàn.

Tuy nhiên, vi tuần hoàn vẫn có cơ chế tự điều hoà riêng, cũng gồm *thể dịch* và *thần kinh*.

2.4.2. Điều hoà tại vi tuần hoàn

a) Điều hoà bằng thể dịch

Thí nghiệm với các liều lượng sinh lý (nhỏ) và các liều lượng vượt ngưỡng sinh lý (lớn), ta thấy nhiều hoạt chất nguồn gốc nội sinh có tác dụng điều hoà hoặc gây rối loạn ở vi tuần hoàn:

- *Acetylcholin* ở vi tuần hoàn chỉ gây dãn nhẹ tiểu động mạch và động mạch tận, góp phần làm tăng lưu lượng máu và làm giảm huyết áp ở đây.

- *Adrenalin* và *nor-adrenalin* có tác dụng làm co mạnh mẽ động mạch vi tuần hoàn, do vậy gây tăng huyết áp toàn thân nhưng có thể làm giảm lưu lượng vi tuần hoàn nói chung. Tuy nhiên, riêng adrenalin có tác dụng chọn lọc trên vi tuần hoàn một số cơ quan, với tác dụng dãn mạch (tim, cơ) giúp cho các cơ quan này được tưới máu nhiều hơn.

- *Bradykinin* gây dãn tiểu động mạch, làm tăng lưu lượng và giảm tốc độ máu; đặc biệt nó làm tính thấm thành mạch tăng lên mạnh mẽ (nhất là ở tiểu tĩnh mạch : gấp 36 lần bình thường). Liều lớn hơn, nó làm bạch cầu bám vách và xuất ngoại. Đi sau tác dụng của serotonin, nó có thể gây hư hại vách mạch (chảy máu, đông máu trong mạch). Vai trò sinh lý và bệnh lý của bradykinin chưa được đánh giá đầy đủ.

- *Serotonin* : gây co mạch, co cơ thắt ở liều nhỏ còn liều lớn nó gây tổn thương vách mạch, tăng tính thấm, khuếch đại hiệu quả của adrenalin, bradykinin, histamin nếu dùng phối hợp hoặc dùng sau nó.

- *Histamin* : gây co mạch, tăng tính thấm; nếu liều lớn sẽ gây thoát huyết tương - dẫn đến cô đặc máu, ứ trệ, rồi đông máu, vón kết hồng cầu và chảy máu, như vẫn thấy khi ngộ độc do histamin nội sinh hay ngoại sinh.

Nói chung, mức độ nhạy cảm với các yếu tố thể dịch tùy thuộc vào mỗi loại mạch ở vi tuần hoàn. Nhạy cảm nhất là các cơ thắt (với adrenalin, cũng như với kích thích điện).

http://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Điều hoà vi tuần hoàn

Tên mạch	Đường kính *(micromet)*	Đáp ứng co lại với	
		Liều adrenalin *(mcg)*	Điện thế (*Vôn*)
Động mạch	50	0,01	4,0 volt
Tiểu động mạch	20	0,005	3,5
Cơ thắt	12	0,0001	2,0
Tiểu tĩnh mạch	40	0,05	5,0

b) Điều hoà thần kinh

Nói chung, thần kinh không tác dụng trực tiếp lên tế bào nội mạc của mạch máu mà chỉ tác dụng lên lớp cơ - ngược với thể dịch. Bởi vậy, các sợi thần kinh adrenergic và cholinergic (của thần kinh thực vật) tác dụng rất rõ lên động mạch mà không tác dụng lên mao mạch. Nhờ vậy, thần kinh đã phối hợp tốt với thể dịch điều hoà vi tuần hoàn.

Điều hoà phối hợp thần kinh - thể dịch ở vi tuần hoàn

Mạch	Đường kính *(micromet)*	Độ dày *(micromet)*	Nhạy với thể dịch	Nhạy với thần kinh
Động mạch	25 - 40	5 - 6	(+)	(+++)
Tiểu động mạch	18 - 20	3 - 4	(+)	(++)
Động mạch tận	15	2	(++)	(+)
Tiền mao mạch	10 - 12	2	(+++)	(-)
Mao mạch	08 - 10	1	(+)	(-)
Tiểu tĩnh mạch	20 - 35	3 -4	(+)	(-)
Tĩnh mạch	30 - 60	6 - 8	(+)	(+)

Kết quả chung của điều hoà thể dịch và thần kinh tại chỗ là sự kiểm tra chặt chẽ về số lượng mạch (mở, đóng), áp lực máu, tốc độ và lưu lượng - phù hợp với các yêu cầu sinh lý của mỗi cơ quan.

3. NHỮNG RỐI LOẠN CƠ BẢN

Trong bệnh lý, hình thái và chức năng vi tuần hoàn bị rối loạn nhiều mặt ở nhiều mức độ. Để thuận tiện cho nhận thức, người ta mô tả những rối loạn cơ bản.

http://tieulun.hopto.org

Đó là những rối loạn "gốc", gặp trong nhiều bệnh khác nhau liên quan với vi tuần hoàn mà không đặc trưng cho riêng một bệnh nào. Chúng xuất hiện cả trong rối loạn vi tuần hoàn cục bộ cũng như trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân. Tuy nhiên, từ một số không nhiều các rối loạn cơ bản, khi tập hợp lại thành những nhóm gồm ba hay bốn rối loạn cơ bản khác nhau, ta sẽ có những *hội chứng vi tuần hoàn*, đặc trưng cho một số bệnh nhất định. Ví dụ, *hội chứng đông máu lan toả* vi thể (gồm bốn rối loạn cơ bản) là nguồn gốc gây ra biến chứng chảy máu trong bệnh sốt xuất huyết...

Các rối loạn cơ bản được tập hợp thành 3 nhóm chính, dựa vào vị trí của chúng trong đơn vị vi tuần hoàn :

+ Rối loạn trong lòng mạch

+ Rối loạn tại vách mạch

+ Rối loạn ở quanh mạch.

3.1. RỐI LOẠN TRONG MẠCH

3.1.1. Rối loạn lưu biến. Gồm những rối loạn cơ bản sau đây

a) Kết tụ (aggregation) tế bào máu

Hay gặp kết tụ bạch cầu, tiểu cầu (sẽ đề cập ở các phần sau) nhưng hậu quả nặng nhất là kết tụ hồng cầu, gồm nhiều kiểu khác nhau.

Cơ chế chung của kết tụ hồng cầu là giảm điện tích âm trên bề mặt tế bào hồng cầu do xuất hiện các tác nhân bất thường ở máu khiến hồng cầu dễ kết tụ với nhau.

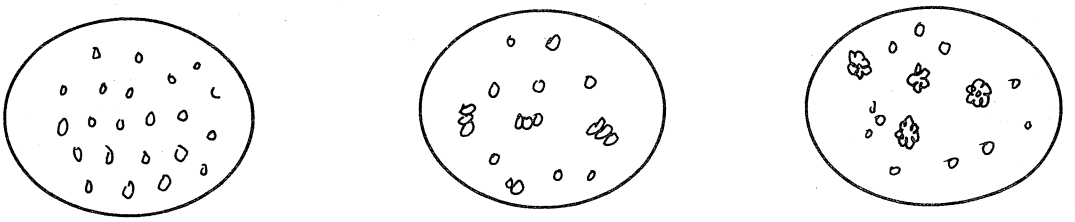
- Kiểu kết tụ *cổ điển* gồm các cụm vài chục hồng cầu gắn với nhau lộn xộn, chu vi không đều, xuất hiện khi máu bị ứ trệ kéo dài.

- Kiểu thứ hai xuất hiện khi truyền dextran phân tử lớn : đám kết tụ chắc, bờ tròn và đều đặn, kích thước mỗi đám không đều nhau.

- Cuối cùng là kiểu kết tụ *không định hình*, kích thước nhỏ, dưới kính hiển vi thấy lổn nhổn hình hạt, rất hay gặp trong bệnh lý vi tuần hoàn. Do nhiều tác nhân gây ra: ADP, serotonin, bradykinin, tình trạng tăng đông trong máu... Khi chuyển dịch tới các mạch máu nhỏ, đám kết tụ có thể biến hình để lọt qua, hoặc vỡ thành các đám nhỏ hơn rồi sẽ tập hợp lại sau đó khi sang tiểu tĩnh mạch. Tuy nhiên, nếu các đám kết tụ ngày càng lớn lên, càng khó vỡ và càng có xu hướng làm tắc mạch vi tuần hoàn... thì đó là dấu hiệu bệnh lý nặng lên - mà cơ chế là các tác nhân gây kết vón không được loại trừ.

Sự phát triển cao nhất của kết tụ hồng cầu là gây ra hội chứng "bùn máu" (sludge). Tại chỗ, có thể gặp trong viêm; toàn thân, có thể gặp trong sốc các loại.

http://tieulun.hopto.org



A B C

Kết tụ hồng cầu:
A: ở mạch lớn, hồng cầu tách rời
B: Khi máu chảy chậm, một số hồng cầu kết tụ kiểu chồng đĩa
C: Bệnh lý, hồng cầu kết tụ lộn xộn, không định hướng.

b) Thay đổi hematocrit

Bình thường hematocrit ở tuần hoàn hệ thống có thể đạt tới 40 - 45%, còn ở vi tuần hoàn thì thấp hơn rõ rệt (ở cơ tim 20 - 25%, ở não, thận, ruột là 10 - 20%, riêng ở gan, lách và phổi thì cao hơn). Trong bệnh lý, có thể gặp 2 tình trạng :

- *Tăng henatocrit*. Nguyên phát : do mao mạch vi tuần hoàn để thoát nhiều nước ra gian bào hoặc thậm chí nhiều huyết tương, do đó máu bị cô đặc. Hậu quả sớm nhất là dần dần hồng cầu tích đọng và ứ trệ ở tiểu tĩnh mạch. Thứ phát : trường hợp mất nước chung (ví dụ, khi tiêu chảy cấp) cũng làm tăng hematocrit ở vi tuần hoàn do hậu quả từ toàn thân.

- *Giảm hematocrit*. Không kể trường hợp thứ phát khi thiếu máu toàn cơ thể, tan máu, tích nước (phù) làm hematocrit ở vi tuần hoàn cũng giảm theo; thì giảm hematocrit nguyên phát ở vi mạch có thể gặp do đông máu vi quản, do ứ trệ kéo dài làm tan hồng cầu tại chỗ.

c) Thay đổi tốc độ máu, lưu lượng, áp lực máu ở vi tuần hoàn trong bệnh lý

Tốc độ, lưu lượng và áp lực máu ở vi tuần hoàn có thể tăng trong sung huyết động mạch nhưng bao giờ cũng giảm rõ rệt trong tất cả các rối loạn khác.

3.1.2. Tích đọng máu

a) Định nghĩa

Tích đọng máu là tình trạng lưu giữ một lượng máu rất lớn trong vi tuần hoàn, chủ yếu là ở hậu mao mạch và tiểu tĩnh mạch (vốn có dung tích rất lớn). Các mạch này phản ứng bằng cách dãn rộng thêm. Nếu xảy ra ở phạm vi toàn thân thì sự tích đọng này có thể gây giảm khối lượng máu chung, làm giảm huyết áp, suy tim cấp (như trong sốc).

b) Hậu quả

Có khi rất nặng, nên chú ý rằng tổng thể tích máu trong tuần hoàn hệ thống chỉ khoảng 150 - 200 ml (ở buồng tim và các mạch máu); còn lại (95%) nằm trong vi tuần hoàn, trong đó riêng ở tiểu tĩnh mạch là 85%. Do vậy, nếu tích đọng trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân thì hậu quả rất trầm trọng (trụy, sốc, tụt huyết áp...).

http://tieulun.hopto.org

3.1.3. Đông máu nội mạch

Do nhiều cơ chế (vón tụ tế bào, ứ trệ máu, thoát nước, tổn thương nội mạc, tăng độ nhớt, cô đặc yếu tố đông máu...) máu có thể đông lại trong các vi mạch. Đến lượt mình, đông máu lại tạo thuận lợi cho ứ đọng, kết tụ, tan huyết, tăng thoát nước...ở vi tuần hoàn.

Đông máu vi thể rất dễ xảy ra nhưng trong rối loạn vi tuần hoàn *cục bộ* nó chỉ gây hậu quả không lớn hay không đáng kể. Cục đông dễ bị tiêu đi do sự hoạt hoá plasmin, còn mao mạch tắc rất dễ được sinh sản bù. Sự hồi phục thường là hoàn toàn.

Ngược lại nếu đông máu vi thể chiếm ưu thế và xảy ra trong vi tuần hoàn *toàn thân*, nó có thể gây tiêu thụ rất nhiều yếu tố đông máu, vượt cả khả năng bù trừ của cơ thể - biểu hiện bằng xuất huyết ở tuần hoàn hệ thống, như ta có thể gặp trong nhiều bệnh có xuất huyết tự phát - có tên là xuất huyết do tiêu thụ.

3.2. RỐI LOẠN Ở VÁCH MẠCH

3.2.1. Tổn thương nội mạc

Gặp rất phổ biến trong các rối loạn vi tuần hoàn, nhẹ nhất là phồng tế bào nội mạc gây hẹp lòng vi mạch, nặng hơn là thoái hoá hoặc tổn thương khiến bạch cầu và nhất là tiểu cầu dễ bám vào, nặng nhất là bong, hủy làm cho ranh giới máu và gian bào không còn.

Cơ chế chung là :

- Tăng nồng độ ở vi tuần hoàn các chất trung gian hoá học, các sản phẩm chuyển hoá...;

- Xuất hiện các tác nhân bất thường trong thể dịch : phức hợp miễn dịch, các sản phẩm hoạt hoá bổ thể, thiếu oxy, enzym giải phóng từ bạch cầu...;

- Các tác nhân cơ học: sự tắc nghẽn do kết tụ hồng cầu, tình trạng ứ trệ kéo dài, cục máu đông, các tác nhân bám dính (bạch cầu, tiểu cầu)...

3.2.2. Tăng tính thấm vách mạch

Do tổn thương nội mạc và do các chất hoá học trung gian (bradykinin, histamin, C5a, C3a,...), các sản phẩm chuyển hoá, do endotoxin, thiếu oxy...

Hậu quả là protein trong mạch thoát ra gian bào vì ở đó nồng độ protein rất thấp. Nước gian bào bị giữ lại không trở về máu sẽ gây phù - với đặc trưng là bắt đầu phù ở quanh vi mạch - làm cho mạch bị chèn ép. Nếu hiện tượng xảy ra trên phạm vi rộng, hoặc ở toàn thân - được gọi là thoát huyết tương - có thể đưa đến giảm protein huyết tương, tăng hematocrit, giảm khối lượng máu tuần hoàn, giảm huyết áp... trong tuần hoàn hệ thống.

3.2.3. Rối loạn ở vách mạch còn có thể gặp

Bám dính tế bào; thoát mạch, chảy máu vi thể...

http://tieulun.hopto.org

3.3. RỐI LOẠN QUANH MẠCH

Có thể gặp :

- Phù, chèn ép mạch, chèn ép các mô lân cận. Mạch vi tuần hoàn có thể biến dạng, cong queo...

- Tăng tạo dịch bạch huyết, ứ đọng dịch bạch huyết;

- Kích thích sự khử hạt tế bào mast và bạch cầu ưa base - vốn khu trú ở quanh mạch và trong các mô. Do vậy, giải phóng nhiều hoạt chất trung gian chứa trong các tế bào này.

- Rối loạn thần kinh dinh dưỡng, thiểu dưỡng, thoái hoá, thậm chí hoại tử tế bào quanh vùng; nếu mạn tính, có thể kích thích phát triển mô xơ tại chỗ

4. RỐI LOẠN VI TUẦN HOÀN CỤC BỘ

4.1. SUNG HUYẾT ĐỘNG MẠCH

4.1.1. Định nghĩa

Sung huyết động mạch là tình trạng dãn rộng nhóm mạch đến của vi tuần hoàn làm tăng lưu lượng máu cấp cho mô và cơ quan.

4.1.2. Phân loại

a) Sung huyết động mạch sinh lý :

Gặp khi cơ quan tăng cường chức năng, do vậy được cung cấp lượng máu tương ứng với nhu cầu trao đổi chất và trao đổi năng lượng tại chỗ. Ví dụ, sung huyết các cơ khi lao động nặng, sung huyết tuyến tụy khi tiêu hoá, sung huyết da và tuyến mồ hôi khi thải nhiệt...

Trên đây là sung huyết động mạch *chức năng*; ngoài ra, còn loại sung huyết động mạch *phản ứng* : đỏ mặt khi giận dữ, xấu hổ; đỏ da khi tiếp xúc nhiệt... đều thuộc sung huyết động mạch sinh lý.

Nguyên nhân thường là các tác nhân lý, hoá, thần kinh...tác dụng ở mức hợp lý, trong giới hạn sinh lý.

b) Sung huyết động mạch bệnh lý :

Khi chức năng cơ quan tăng không tương xứng với mức độ được cấp máu, thậm chí còn giảm. Ví dụ, đỏ mặt do nhiễm khuẩn, khi sốt, khi say rượu, tấy đỏ khi bị viêm...

Được chia ra :

- Sung huyết động mạch trong viêm (xem bài Viêm)

http://tieulun.hopto.org

- Sung huyết động mạch sau thiếu máu tại chỗ : gặp khi cơ quan được giải phóng nhanh khỏi sự chèn ép, đè nén : lấy dịch màng phổi, màng bụng quá nhanh, tháo bỏ garô quá vội, ra khỏi buồng áp lực quá đột ngột... Thực nghiệm : cuốn băng chặt từ bàn tay ngược lên khủyu tay rồi sau 3 - 5 phút tháo băng nhanh sẽ thấy da tay đỏ rực, nóng, cảm giác mạch đập...

- Sung huyết do độc tố : rượu làm đỏ mặt, độc tố vi khuẩn gây vết ban đỏ, tinh dầu thông bôi lên da gây đỏ, phồng, rộp, rát...

4.1.3. Cơ chế và bệnh sinh

Gồm một hoặc phối hợp các cơ chế chung sau đây :

a) Thần kinh co mạch bị liệt :

Do các tác nhân cơ, lý, hoá, gây viêm, gây áp lực.... Thí nghiệm cổ điển: Claude Bernard (1851) thắt dây giao cảm một bên cổ thỏ đã gây sung huyết động mạch rất mạnh ở nửa da đầu và tai cùng bên.

b) Thần kinh dãn mạch bị kích thích :

Tác giả trên đã kích thích thừng thái dương (một nhánh của thần kinh mặt) gây được sung huyết tuyến dưới hàm.

c) Do thể dịch :

Gồm các chất có hoạt tính (bradykinin, acetylcholin), các chất chuyển hoá, độc tố... Rất có vai trò trong viêm.

Bệnh sinh : Tiểu động mạch bị dãn rộng là khâu đầu tiên của quá trình bệnh sinh. Huyết áp từ tuần hoàn hệ thống ảnh hưởng trực tiếp gây ra những thay đổi :

- Mở các mao mạch nghỉ. Mật độ mao mạch ở cơ ếch lúc nghỉ là $5/mm^2$ tăng lên 195 khi co cơ cường độ cao. Xuất hiện màu đỏ tươi.

- Tăng huyết áp và tốc độ máu ở mao mạch, tức là tăng lưu lượng máu ở vi tuần hoàn. Có thể xuất hiện nhịp đập trong vi tuần hoàn (gọi là sự "động mạch hoá" các mao mạch). Tăng áp lực thủy tĩnh, làm tăng lượng nước thoát mạch : thể tích cơ quan to ra.

- Tăng ôxy-hoá và chuyển hoá, do vậy tăng tạo nhiệt tại chỗ.

4.1.4. Hậu quả

- Hậu quả sinh lý là cơ quan được nuôi dưỡng tốt, tăng cường chức năng, dần dần phì đại thêm và thích nghi tốt với nhiệm vụ, gặp ở sung huyết động mạch sinh lý.

- Hậu quả xấu trong sung huyết động mạch bệnh lý là sưng, phù, căng ép (đau). Vách mạch có thể bị tổn thương do áp lực và nhất là do hoá chất trung gian và do

http://tieulun.hopto.org

thiếu ôxy. Sự chuyển hoá có thể chuyển sang yếm khí khi nhu cầu ôxy không được đáp ứng đủ, gây những hậu quả xấu : nhiễm acid, tổn thương tế bào, thoát huyết tương... Sung huyết ở những cơ quan quan trọng và nhạy cảm hậu quả còn nặng nề hơn (não, gan, phổi...) ảnh hưởng xấu lan ra khỏi phạm vi cơ quan đó.

4.2. SUNG HUYẾT TĨNH MẠCH

4.2.1. Định nghĩa

Đó là tình trạng máu dồn ứ ở vi tuần hoàn do sự cản trở ở nhóm mạch đi. Thực chất, đây là sự tiêu thoát chậm, mặc dù lượng máu từ nhóm mạch đến có thể vẫn bình thường. Dẫu sao, máu vẫn lưu thông, khác với tình trạng *ứ máu* (nói ở dưới).

4.2.2.Phân loại

Người ta hay phân loại theo cơ chế và theo bệnh nguyên :

a) Do sự cản trở bên trong tĩnh mạch

Có thể khá xa nơi sung huyết : viêm giai đoạn sau, huyết khối, tắc tĩnh mạch, xơ gan (gây sung huyết ở hệ tĩnh mạch cửa), suy tim trái (gây sung huyết hệ tiểu tuần hoàn), suy tim phải (gây sung huyết hệ đại tuần hoàn)...

b) Do chén ép bên ngoài tĩnh mạch

U, sẹo, thai (gây sung huyết hệ vi tuần hoàn chi dưới), dây thắt (garô), đứng lâu bất động...

c) Dòng máu quánh đặc trong vi tuần hoàn (do thoát dịch) :

Gặp trong viêm, bỏng, sốc, mất nước nặng...

4.2.3. Bệnh sinh

a) Máu chảy chậm trong vi tuần hoàn

Gây ra tích đọng trong nhóm mạch đi - ở đây vốn có sức chứa rất lớn. Trong khi đó, nhóm mạch đến vẫn tiếp tục nhận máu tới, áp lực thủy tĩnh tăng làm phồng dãn các tiểu tĩnh mạch (có thể không phục hồi nếu kéo dài).

b) Ôxy bị tận dụng và CO_2 bị tích đọng

Làm máu dần dần có màu đỏ tối; chuyển hoá giảm, chuyển sang yếm khí gây nhiễm acid và giảm nhiệt độ, đồng thời làm tăng tính thấm mạch khiến thoát huyết tương, cô đặc máu.

c) Xu hướng thiểu dưỡng cơ quan

Thiểu dưỡng cơ quan dần dần xuất hiện nếu sung huyết tĩnh mạch nặng hoặc kéo dài.

4.2.4. Hậu quả

- Những sung huyết nhẹ, hoặc nặng nhưng được giải quyết kịp thời sẽ không để lại hậu quả.

http://tieulun.hopto.org

- Trường hợp nặng và kéo dài có thể gây phồng dãn tĩnh mạch không hồi phục. Nhu mô tại chỗ có thể thoái hóa, thay bằng tổ chức xơ. Sung huyết tĩnh mạch ở phạm vi rộng, (ví dụ, ở hệ thống cửa, ở tiểu tuần hoàn có thể có những hậu quả nặng nề (giảm lưu lượng tuần hoàn chung, rối loạn chức năng cơ quan, xơ hoá cơ quan: gan, phổi...).

4.3. Ứ TRỆ MÁU

4.3.1. Định nghĩa

Là tình trạng máu tích đọng ở nhóm mạch đi, chuyển dịch rất chậm hay ngừng.

4.3.2. Phân loại

a) Ứ trệ do hậu quả kéo dài của sung huyết tĩnh mạch (cản trở tiêu thoát):

Gặp phổ biến (ví dụ, trong viêm, suy tim giai đoạn muộn...) và đôi khi còn gặp do tắc nghẽn động mạch (giảm lực đẩy).

b) Ứ trệ thật sự (nguyên phát)

- Do hồng cầu tụ vón thành khối kết hợp với thoát huyết tương làm cho máu cô đặc, tăng độ nhớt, tăng ma sát. Thiếu ôxy tại chỗ làm tế bào nội mạc phồng lên, cản trở thêm dòng máu và tạo điều kiện cho bạch cầu, tiểu cầu bám vào. Như vậy, cơ chế là do bản thân dòng máu hơn là do tăng lực cản hay giảm lực đẩy như trên đã nói.

- Nguyên nhân của ứ máu nguyên phát : bỏng, lạnh cóng, cơ học (dập nát), hoá học (độc chất, NaCl ưu trương), độc tố vi khuẩn, các tác nhân gây tăng tính thấm. Ứ trệ máu trong viêm vừa là hậu quả của sung huyết tĩnh mạch, vừa do bản thân dòng máu, hậu quả thường nhẹ.

4.3.3. Hậu quả

Nơi ứ máu có màu tím tái, xẫm, tăng thể tích nhưng giảm nhiệt độ, loạn dưỡng sâu sắc. Có thể không để lại hậu quả lớn nếu ứ máu không kéo dài (tùy sức chịu đựng thiếu ôxy của cơ quan). Trường hợp nặng hơn có thể gây thoái hoá tế bào (mô xơ sẽ thay thế), hoặc có thể hoại tử muộn hay sớm.

4.4. THIẾU MÁU TẠI CHỖ.

4.4.1. Định nghĩa :

Là tình trạng giảm lượng máu nuôi dưỡng ở vi tuần hoàn do các mạch đến cung cấp không đủ. Như vậy, nó ngược lại với sung huyết động mạch. Thực hiện : nắm chặt bàn tay, đồng thời thắt tạm một garô ở cổ tay : ta sẽ có hình ảnh cụ thể của thiếu máu tại chỗ. Đột ngột bỏ garô, sẽ có hình ảnh sung huyết động mạch.

4.4.2. Phân loại :

Người ta chia thiếu máu tại chỗ ra :

http://tieulun.hopto.org

a) Nguyên nhân từ trong động mạch:

Xơ vữa, viêm tắc động mạch, huyết khối (tức đông máu trong lòng mạch), dị vật lọt vào mạch máu...

b) Nguyên nhân từ ngoài động mạch

Chèn ép, garô, phản xạ co mạch kéo dài (khi quá đau đớn, sợ hãi...), phản xạ phân bố lại máu (thiếu máu não khi dãn mạch đột ngột ở ổ bụng : xây xẩm do tháo dịch báng quá nhanh).

4.4.3 Bệnh sinh, hậu quả

a) Phản ứng của vi tuần hoàn :

Đóng phần lớn mao mạch, những mao mạch còn lại rất nghèo hồng cầu khiến mô nhợt nhạt, trắng bệch, giảm thể tích, giảm nhiệt độ. Sau đó là các hậu quả (nặng hay nhẹ, hồi phục hay không) của thiếu ôxy và thiểu dưỡng.

b) Hậu quả :

Nếu thiếu máu xảy ra ở các cơ quan quan trọng (tim, não) hậu quả thường là nghiêm trọng; nếu xảy ra ở thận : thiểu niệu, hoại tử tế bào ống thận, nhiễm độc, tăng huyết áp... Nhiều khi thiếu máu tại chỗ biểu hiện bằng các cảm giác : tê, ruồi bò (ở da), nhói (tim, não), đau chói nội tạng (gan, cơ).

Nói chung, hậu quả phụ thuộc vào cơ quan (sức chịu đựng thiếu ôxy), thời gian, khả năng hình thành tuần hoàn bàng hệ... mà hậu quả có thể từ khỏi hẳn đến phát triển mô xơ thay thế, hay hoại tử, kể cả chết.

4.5. HUYẾT KHỐI.

4.5.1. Định nghĩa

Là sự hình thành cục máu đông trong lòng mạch, dần dần làm hẹp rồi tắc mạch. Như vậy, tạo huyết khối là một quá trình.

4.5.2. Phân loại :

- Huyết khối trắng : khi cục huyết khối có màu trắng, cấu tạo chủ yếu từ fibrin, bạch cầu, protein...

- Huyết khối đỏ : khi có nhiều hồng cầu trong cục đông.

- Huyết khối hỗn hợp : luân phiên các lớp trắng và đỏ.

4.5.3. Bệnh nguyên, bệnh sinh

Huyết khối ở vi tuần hoàn địa phương thường ít gây hậu quả đáng kể vì tuần hoàn bàng hệ dễ dàng phát triển bù đắp nhưng huyết khối ở các mạch lớn thì hậu quả thường rất xấu.

a) Bệnh nguyên :

Gồm rất nhiều loại khác nhau : nhiễm khuẩn, nhiễm độc, phẫu thuật, cao huyết áp, xơ vữa động mạch, ứ trệ máu, viêm mạch, dị ứng mạch...

http://tieulun.hopto.org

Thực nghiệm : đặt một tinh thể muối NaCl cạnh một tĩnh mạch màng treo ruột ếch, dần dần máu trong mạch sẽ đông lại ở điểm gần đó có thể quan sát quá trình tạo huyết khối dưới kính hiển vi.

b) Bệnh sinh :

Nói chung, cơ chế gồm :

- Tổn thương nội mạc mạch máu : điều kiện quan trọng nhất để quá trình tạo huyết khối có thể khởi phát. Đã là bề mặt "lạ" để tiểu cầu tích tụ vào. Trên thực tế, hay gặp huyết khối ở chỗ loét do vữa xơ, nơi mạch dập nát do chấn thương, chỗ tổn thương mạch do nhiễm khuẩn, giang mai, tổn thương van tim, tổn thương nội tâm mạc do viêm, tiểu đường, viêm tắc động mạch...

- *Rối loạn cân bằng hoạt tính đông máu* (tăng lên) và *chống đông máu* (giảm đi). Đây là điều kiện để cục đông vi thể ban đầu dễ lớn lên.

- Tình trạng *máu chảy chậm:* là yếu tố thuận lợi. Nó giải thích vì sao huyết khối tĩnh mạch nhiều gấp 5 lần so với ở động mạch; ở chi dưới hay gặp hơn ở chi trên, ở người suy tuần hoàn và người nằm lâu dễ có huyết khối hơn (sau phẫu thuật, sau đẻ...).

Các bước bệnh sinh diễn ra theo 2 pha :

. *Pha tế bào:* giảm ATP và tích điện âm ở nơi tổn thương mạch máu làm tiểu cầu và các tế bào dễ bám vào, dễ kết dính nhau. Tiếp đó, tiểu cầu giải phóng các yếu tố có tác dụng : thu hút thêm tiểu cầu, tăng tính thấm tại chỗ và hoạt hoá các yếu tố gây đông (tromboplastin).

. *Pha huyết tương:* Tromboplastin được hoạt hoá có vai trò như một protease tạo ra thrombin, chất này biến fibrinogen thành fibrin làm máu đông lại tại chỗ. Cục máu đông to dần cho đến lúc được chẩn đoán và xử lý.

4.5.4. Hậu quả

Rất nhiều mức độ, tùy cỡ mạch, tùy vị trí, tùy tốc độ phát triển và tốc độ hình thành tuần hoàn bàng hệ. Hậu quả có thể từ ứ trệ máu, thiếu máu tại chỗ, loạn dưỡng, hoại tử; hoặc có thể nguy hiểm và cấp tính nếu ở mạch vành, mạch não. Cục huyết khối có thể bong ra, theo dòng máu làm tắc đột ngột mạch máu ở nơi khác, như huyết khối ở buồng tim có thể gây tai biến mạch máu não. Nhiều trường hợp huyết khối là một ổ nhiễm khuẩn kéo dài.

4.6. TẮC MẠCH

4. 6.1. Định nghĩa

Là tình trạng mạch máu bị lấp đột ngột do một vật thể lọt vào.

4.6.2. Phân loại

Có thể chia ra : tắc do vật thể *ngoại sinh* (không khí, hơi, dầu, vi khuẩn, ký sinh vật, vật rắn...); và tắc do vật thể *nội sinh* (giọt mỡ, mảnh mô, cục huyết khối, nước ối...).

http://tieulun.hopto.org

- *Tắc mạch do không khí :* có thể do tiêm chích nhưng chủ yếu do không khí lọt vào các tĩnh mạch lớn khi bị vết thương hở. Trong tĩnh mạch lớn, áp lực máu có thể xấp xỉ số không, thậm chí là âm, nên không khí dễ theo dòng máu lọt vào sâu. Yếu tố thuận lợi là ho, hít sâu. Nơi tổn thương cuối cùng là động mạch nhánh trong phổi. Nếu bọt khi đủ lớn có thể dừng ở tâm nhĩ phải, hoặc lấp hẳn động mạch phổi sẽ làm chết rất nhanh.

- *Tắc mạch do hơi* : gặp trong "bệnh thùng lặn". Trong thùng lặn, người ta nén không khí để tạo áp lực cao để đuổi nước ra. Cũng do áp lực cao, nên khí nitơ (N) hoà tan nhiều trong huyết tương; nếu bị nới áp lực đột ngột khí này trong máu sẽ chuyển thành dạng bọt (hơi), gây tắc lan tràn nhiều mạch trong toàn cơ thể, rất nguy hiểm.

- *Tắc mạch do bong cục huyết khối* : hay xảy ra với cục huyết khối ở van tim, trong buồng tim.

- *Tắc mạch do mảnh mô* : từ cơ quan tổn thương (gan, mảnh van tim, u di căn, mảnh vữa xơ...) lọt vào máu gây tắc.

- *Tắc mạch do mỡ* : Khi tổn thương cơ học các mô mỡ, hoặc khi gẫy xương (có chứa nhiều tủy).

4.6.3. Đường đi của vật tắc, hậu quả

a) Thuận chiều :

Đa số trường hợp vật tắc đi theo chiều máu chảy. Vật tắc vào hệ tĩnh mạch chủ thường qua tim phải lên gây tắc các nhánh động mạch phổi; còn vật tắc từ tim trái hay động mạch lớn thường gây tắc ở động mạch các cơ quan...vân vân.

b) Một số trường hợp hãn hữu :

- *Tắc ngược chiều* : do ứ trệ tuần hoàn và do trọng lượng của vật tắc, nó có thể từ tĩnh mạch chủ (không về tim phải, mà) "rơi" xuống thấp làm tắc tĩnh mạch thận, chậu, hoặc chi dưới.

- *Tắc dị thường* : do còn lỗ thông giữa tim phải và tim trái, nên vật tắc từ tim trái có thể sang tim phải để gây tắc ở phổi. Vật tắc nếu ở tim phải sẽ rất hiếm lọt sang tim trái vì áp lực ở thất trái rất cao.

4.6.4. Hậu quả

Tương tự hậu quả của huyết khối khi nó đủ lớn để gây tắc mạch nhưng ở đây hậu quả thường nặng hơn : vì tắc đột ngột, cơ thể không có quá trình thích nghi bằng phát triển tuần hoàn bàng hệ. Hậu quả nặng hay nhẹ tùy theo tắc động mạch hay tĩnh mạch, mạch lớn hay mạch nhỏ, mạch thuộc cơ quan nào và khả năng chịu đựng thiếu ôxy của vùng bị tắc. Tắc mạch ở những cơ quan quan trọng với hậu quả rất nặng hay được mô tả là "nhồi máu".

http://tieulun.hopto.org

4.7. NHỒI MÁU

4.7.1. Định nghĩa

Là tình trạng một phần cơ quan bị hoại tử do hậu quả ngừng trệ tuần hoàn động mạch. Nhồi máu hay xảy ra ở khu vực khó hình thành tuần hoàn bàng hệ.

4.7.2. Phân loại

Có hai loại nhồi máu

- *Nhồi máu trắng* : căn cứ vào màu sắc của vùng hoại tử (nhợt nhạt). Nó phát sinh do tắc động mạch kết hợp với phản ứng co mạch ở vùng tắc và vùng xung quanh, hay gặp ở các cơ quan nghèo tuần hoàn bàng hệ, như tim, lách, não, thận... Gây thực nghiệm : thắt một nhánh động mạch vành hoặc động mạch thận ở chó.

- *Nhồi máu đỏ* : dựa màu đỏ của vùng hoại tử. Do máu từ các tĩnh mạch của vùng lân cận thấm sang vùng hoại tử, mà cơ chế là hoá chất trung gian từ vùng hoại tử thấm ra xung quanh gây tổn thương thành mạch và tăng tính thấm ở vùng lân cận. Do vậy còn gọi là nhồi máu xuất huyết, hay gặp ở phổi, ruột, đôi khi ở não.

4.7.3. Bệnh nguyên và bệnh sinh

a) Nguyên nhân

Huyết khối, tắc mạch, co thắt mạch kéo dài, động mạch bị chèn ép, bị viêm tạo nút...

b) Bệnh sinh

Thiếu máu đột ngột, gây thiếu ôxy và thiếu nuôi dưỡng, sau đó là rối loạn quá trình oxy hoá-khử và tích tụ các sản phẩm chuyển hoá, các hoạt chất trung gian..., đưa đến hoại tử.

5. RỐI LOẠN VI TUẦN HOÀN TOÀN THÂN

Nhiều tình trạng bệnh lý gây rối loạn vi tuần hoàn không riêng một cơ quan nào mà trên phạm vi rất rộng, thậm chí ở toàn thân.

Từ các rối loạn cơ bản, người ta xác định một số hội chứng chung trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân. Mỗi hội chứng gồm một số rối loạn cơ bản nhất định, nhưng bao giờ cũng có một rối loạn cơ bản đóng vai trò chủ đạo, có mặt rất sớm và phát huy ảnh hưởng đối với các rối loạn khác. Tuy nhiên, khi hội chứng đã phát triển đầy đủ thì các rối loạn tác động qua lại và cùng tạo thuận lợi cho nhau.

Nhiều tình trạng bệnh lý lúc khởi phát rất khác nhau về nguyên nhân, bệnh sinh, triệu chứng..., nhưng cuối cùng lại dẫn đến cùng một hội chứng vi tuần hoàn. Chẳng hạn, các loại sốc (phản vệ, chấn thương, mất máu, nhiễm khuẩn, truyền máu...) khi toàn phát đều có hình ảnh rối loạn vi tuần hoàn tương tự nhau.

http://tieulun.hopto.org

5.1. HỘI CHỨNG BÙN MÁU

5.1.1. Rối loạn chủ đạo

Là sự *duy trì* và *phát triển* của tình trạng kết tụ hồng cầu. Dưới kính hiển vi, dòng màu có nhiều đám kết vón lúc đầu gồm 5 - 10 hồng cầu, về sau số hồng cầu tăng lên và số đám cũng tăng lên. Sự kết tụ chặt chẽ hơn (không tự vỡ khi gặp một mạch nhỏ) và do đó ùn tắc dần. Dưới kính hiển vi điện tử, người ta thấy màng hồng cầu bị tổn thương, dính vào nhau, khiến hồng cầu biến dạng và dễ tan.

5.1.2. Bệnh sinh

Sự ùn tắc ngày càng nặng nề, dòng máu chậm lại, thoát nước làm dòng máu thêm quánh đặc. Tiểu tĩnh mạch căng dãn vì chứa đầy hồng cầu với độ nhớt rất cao.

Cuối cùng, dòng máu như một dòng bùn chảy rất chậm.

Tình trạng trên phản ánh rõ bằng các biểu hiện toàn thân :

- Tình trạng vón tụ gặp cả ở các mạch thuộc *tuần hoàn hệ thống*. Lấy huyết tương người bệnh trộn với hồng cầu (của bản thân, hoặc hồng cầu cùng nhóm) cũng gây được kết tụ.

- Các chỉ số thuộc tuần hoàn hệ thống bị rối loạn theo (khối lượng máu tuần hoàn giảm, huyết áp hạ, nhịp tim tăng, sức co bóp giảm...).

- Rối loạn chuyển hoá nghiêm trọng : thân nhiệt thấp, da xanh tái, nhiễm độc, ức chế thần kinh...

5.1.3. Thực tế

Hầu hết kết tụ hồng cầu tự mất đi, hoặc mất đi do xử lý sớm, một số phát triển thành nặng nhưng đòi hỏi sự can thiệp và phần lớn hồi phục. Một số phát triển thành hội chứng bùn máu thật sự là do : bệnh lý nặng từ đầu, xử lý muộn, và diễn biến kéo dài.

Có thể gặp hội chứng bùn máu trong nhiều bệnh, thường là ở giai đoạn muộn, với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Ví dụ, trong các loại sốc (giai đoạn giữa và giai đoạn muộn), trong hoạt hoá bổ thể bệnh lý, nhiễm khuẩn nặng (do endotoxin), trong sốt xuất huyết có sốc, trong sốt rét ác tính nặng. Còn có thể gặp khi bị vết thương dập nát rộng, bỏng rộng có sốc nặng, nhiễm xạ cấp diễn...

5.2. HỘI CHỨNG THOÁT HUYẾT TƯƠNG

5.2.1. Rối loạn chủ đạo

Là tình trạng tăng rất cao và trên phạm vi rất rộng tính thấm thành mạch. Do vậy, protein trong mạch thoát ra gian bào với số lượng lớn, cùng với một lượng nước tương ứng : có thể coi đó là huyết tương bị thoát ra.

http://tieulun.hopto.org

5.2.2. Bệnh sinh

Do phân tử lượng nhỏ hơn so với globulin nên thường thì albumin thoát mạch nhiều hơn. Nếu tính thấm mạch tiếp tục tăng lên, ta có thể thấy tỷ lệ A/G ở trong và ngoài mạch tương đương nhau. Nói chung, hồng cầu không bị thoát mạch nên tổng lượng hồng cầu trong các mạch ít thay đổi.

Tốc độ và lưu lượng trong vi tuần hoàn tuy giảm, nhưng lúc đầu chưa có sự ứ trệ nhiều, do vậy những thay đổi trong vi tuần hoàn phản ánh khá sớm ra tuần hoàn hệ thống. Cụ thể, lấy máu tĩnh mạch đo các chỉ số liên quan sẽ thấy :

- Hematocrit tăng lên, phản ánh tình trạng thoát nước, mặc dù trên lâm sàng không thấy mất nước (tiêu chảy, mồ hôi...).

- Protein huyết tương giảm rõ rệt (nhất là albumin), nói lên tình trạng mất protein và một phần nước trong máu đã được bù đắp.

- Huyết áp giảm, được cắt nghĩa bằng thể tích máu tuần hoàn giảm đáng kể và máu bị cô đặc.

Trường hợp thoát huyết tương nặng, hoặc diễn biến kéo dài có thể làm các dấu hiệu trên nặng lên. Mặt khác, do máu cô đặc nên trong vi tuần hoàn có thể xuất hiện mầm mống bùn máu (kết tụ và tích đọng hồng cầu), từ các dấu hiệu đe dọa sốc, sốc nhẹ, có thể có sốc thật sự.

5.2.3. Thực tế

Có thể gặp hội chứng thoát huyết tương trong bệnh sốt xuất huyết, trong nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram âm, trong ngộ độc histamin, nội độc tố (endotoxin), trong sốc phản vệ, tai biến truyền máu, hoạt hoá bổ thể mạnh mẽ...

Có trường hợp, hội chứng thoát huyết tương nổi bật, đòi hỏi điều trị sớm (truyền dịch, thuốc củng cố mạch, corticosteroid...), có trường hợp nó chỉ có vai trò phối hợp trong bệnh sinh của bệnh.

5.3. HỘI CHỨNG ĐÔNG MÁU LAN TỎA TRONG MẠCH

5.3.1. Rối loạn chủ đạo

Là tình trạng đông máu vi thể. Đa số trường hợp rối loạn vi tuần hoàn đều có đông máu vi thể nhưng nó không có vai trò bệnh sinh quan trọng. Trường hợp nó nổi bật lên và trở thành nhân tố chủ yếu thì quá trình bệnh lý sẽ phát triển thành hội chứng trên.

5.3.2. Bệnh sinh

Các cục đông hình thành rất nhanh khi quan sát dưới kính hiển vi và xu hướng lan tỏa rất rõ. Các rối loạn khác cũng có, kể cả có vai trò hỗ trợ đông máu, nhưng không nổi bật (dòng chảy chậm, tổn thương nội mạc, kết tụ hồng cầu, thoát nước, tích đọng...).

http://tieulun.hopto.org

Sự phản ánh ra tuần hoàn hệ thống khá sớm giúp ta có hướng chẩn đoán, gồm có :

- Trong máu xuất hiện các mảnh hồng cầu (từ cục đông giải phóng ra), có khi xuất hiện hemoglobin tự do giải phóng từ hồng cầu trong cục đông bị thoái hoá;

- Tiểu cầu giảm rất rõ, giảm càng nhiều nói lên mức độ đông máu càng nặng.

- Trong huyết tương, các yếu tố đông máu giảm đồng loạt, tuy không đồng đều. Tiêm fibrinogen (đánh dấu) thấy đời sống ngắn đi rõ rệt, có thể suy ra tốc độ đông máu. Ngoài ra, còn phát hiện trong máu các sản phẩm thoái hoá của fibrin... vân vân. Tất cả, nói lên sự tiêu thụ mạnh mẽ các yếu tố đông máu của cơ thể

- Rất hay kèm xuất huyết tự phát, nhỏ hay lớn, có khi rất nặng nề và đột ngột, với vị trí và hình thái rất khác nhau : dưới da, niêm mạc, nội tạng... Phù hợp, còn thấy các xét nghiệm đông máu và chảy máu dương tính.

5.3.3. Thực tế

Có thể gặp hội chứng đông máu lan toả nội mạch trong các bệnh sốt xuất huyết, tai biến truyền máu cấp tính (có vai trò hoạt hoá bổ thể), nhiễm khuẩn gram âm, sốc phản vệ, sốt rét ác tính...

Cũng hay gặp trong trường hợp giải phóng nhiều yếu tố đông máu từ các mô : chấn thương dập nát rộng, ung thư giai đoạn cuối, nhiễm xạ cấp tính...

5.4. HỘI CHỨNG SỐC

5.4.1. Vài khái niệm

Có rất nhiều loại sốc. Không kể trường hợp do quen dùng (sốc điện, sốc do tiếng nổ: shell shock), sốc thật sự có thể do các hậu quả của nhiều trạng thái bệnh lý rất khác nhau :

* Giảm thể tích máu tuần hoàn (mất nước mất máu, thoát huyết tương, dãn mạch đột ngột do cơ chế thần kinh: do chấn thương sọ, gây tê tủy sống...)

* Do đau đớn, chấn thương (do phẫu thuật, chấn thương, đau tinh hoàn, buồng trứng...)

* Do bệnh tim mạch (nhồi máu, chèn ép tim...)

* Do miễn dịch (phản vệ, truyền máu, hiện tượng schwarmann...)

* Do giảm đường huyết (sốc insulin, sốc do thiểu năng thượng thận nặng...)

* Do nhiễm độc, nhiễm khuẩn (endotoxin, nọc rắn histamin...) vân vân.

Sốc có thể bắt đầu từ một rối loạn vi tuần hoàn phát triển lên nhưng cũng có thể không khởi đầu từ rối loạn vi tuần hoàn (sốc do tim mạch, do chấn thương). Tuy

http://tieulun.hopto.org

nhiên, cuối cùng vẫn hình thành những rối loạn nặng nề, nghiêm trọng về vi tuần hoàn. Và rốt cuộc chúng sẽ có vai trò bệnh sinh quan trọng.

Như vậy, yếu tố khởi phát, bệnh sinh, triệu chứng *ban đầu* của mỗi loại sốc có thể rất khác nhau, sự diễn biến và hậu quả cũng như tiên lượng cũng vậy. Tuy nhiên, khi sốc đã phát triển đầy đủ và điển hình thi các biểu hiện vi tuần hoàn có những đặc trưng khá giống nhau.

5.4.2. Rối loạn chủ đạo

Xuất hiện sớm, có thể dễ gặp là sự tích đọng máu ở nhóm mạch đi (có thể chứa hầu hết máu của cơ thể), hoặc thoát huyết tương, hay kết tụ hồng cầu.

5.4.3. Bệnh sinh

Dù khởi phát là gì, các rối loạn vi tuần hoàn trong sốc cũng hỗ trợ nhau cùng phát triển và có mặt khá đầy đủ khi hội chứng sốc đã xuất hiện điển hình : bùn máu, đông máu, tích đọng, thoát huyết tương... có mặt rộng khắp trong vi tuần hoàn.Hậu quả chung là sự ức chế sâu sắc hệ thần kinh, gồm cả thần kinh cao cấp và thần kinh thực vật; rối loạn nặng nề về nội tiết, chuyển hoá và năng lượng, thân nhiệt; suy giảm nghiêm trọng các chức năng mọi cơ quan. Phần lớn có thể cắt nghĩa bằng rối loạn vi tuần hoàn ở các cơ quan, các mô trong toàn cơ thể.

Tiên lượng sốc phụ thuộc vào loại sốc, quá trình diễn biến, mức độ sốc, biểu hiện bằng mức độ rối loạn vi tuần hoàn.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH VIÊM

Mục tiêu

1. Mô tả 4 phản ứng của rối loạn vận mạch trong viêm

2. Trình bày các phản ứng tế bào trong viêm.

3. Phân tích hậu quả của phản ứng tuần hoàn trong viêm.

4. Phân tích mối quan hệ giữa phản ứng viêm và cơ thể.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. KHÁI NIỆM

Viêm là quá trình bệnh lý rất phổ biến, vì :

(1) Có vô số yếu tố cụ thể có thể gây viêm

(2) Bất cứ cơ quan và mô nào cũng có thể bị viêm.

Do vậy, y học biết tới viêm rất sớm : khái niệm về viêm có từ trước công nguyên và thay đổi theo sự tiến bộ của y học.

Cách đây hơn 2000 năm Celcius đã đặt một mốc quan trọng khi ông đưa ra một tổng kết nổi tiếng về viêm, với 4 tính chất : *sưng, nóng, đỏ, đau*. Từ đó, người ta thấy viêm không phải là một bệnh cụ thể mà là một quá trình bệnh lý chung, gặp ở nhiều bệnh khác nhau. Tuy nhiên, Celcius mới nêu các biểu hiện bên ngoài, mang tính *hình thái* của viêm. Galen bổ sung thêm một tính chất mới : viêm gây rối loạn *chức năng*. Dẫu sao, sự mô tả như trên khiến người ta chỉ nhìn ra mặt có hại của viêm. Với sự xuất hiện của kính hiển vi, Metnhicôp phát hiện tượng thực bào trong viêm, giúp ta thấy viêm còn là một phản ứng bảo vệ cơ thể; đồng thời nhờ các nghiên cứu của Conheim cuối thế kỷ XIX về rối loạn vận mạch trong viêm, dần dần y học mô tả những rối loạn bên trong liên quan tới bản chất của viêm.

Chung nhất, có thể nói viêm là phản ứng của cơ thể tại mô liên kết – một mô có mặt ở mọi cơ quan - biểu hiện bằng sự thực bào tại chỗ, có tác dụng loại trừ tác nhân gây viêm và sửa chữa tổn thương; đồng thời kèm theo những biểu hiện bệnh lý. Khi động vật tiến hóa đến giai đoạn xuất hiện hệ tuần hoàn thì viêm bao giờ cũng kèm theo thay đổi mạch máu, với sự tham gia của thần kinh, nhằm đưa các tế bào thực bào (có mặt trong lòng mạch) tới vị trí diễn ra phản ứng viêm (ở ngoài lòng mạch).

Như vậy, viêm vừa là một phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan... có thể ở mức độ rất nặng nề, nguy hiểm.

http://tieulun.hopto.org

1.2. NGUYÊN NHÂN GÂY VIÊM

Mọi nguyên nhân dẫn đến tổn thương và làm chết một lượng tối thiểu tế bào tại chỗ đều có thể gây viêm tại chỗ đó. Có thể xếp thành 2 nhóm lớn.

1.2.1. Nguyên nhân bên ngoài

- *Cơ học* : từ sây sát nhẹ tới chấn thương nặng... gây phá huỷ tế bào và mô, làm phóng thích ra những chất gây viêm nội sinh.

- *Vật lý* : nhiệt độ quá cao hay quá thấp làm thoái hóa protid tế bào gây tổn thương enzym; tia xạ (UV, tia X) do tạo ra các gốc oxy tự do gây phá huỷ một số enzym oxy hóa, còn gây tổn thương ADN.

- *Hóa học* : các acid, kiềm mạnh, các chất hóa học khác (thuốc trừ sâu, các độc tố ...) gây huỷ hoại tế bào hoặc phong bế các hệ enzym chủ yếu.

- *Sinh học* : là nguyên nhân phổ biến nhất gồm virut, vi khuẩn, ký sinh trùng đơn bào, đa bào hay nấm...

1.2.2. Nguyên nhân bên trong

Có thể gặp như thiếu oxy tại chỗ, hoại tử mô, xuất huyết, rối loạn thần kinh dinh dưỡng (tắc mạch). Ngoài ra, viêm có thể bị gây ra do phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể như viêm cầu thận, viêm trong hiện tượng Arthus.

1.3. PHÂN LOẠI VIÊM

Có nhiều cách phân loại, mỗi cách đưa lại một lợi ích riêng.

- *Theo nguyên nhân* : viêm nhiễm khuẩn và viêm vô khuẩn.

- *Theo vị trí* : Viêm nông, viêm sâu (bên ngoài và bên trong).

- *Theo dịch rỉ viêm* : Viêm thanh dịch, viêm tơ huyết, viêm mủ... tùy theo dịch viêm giống huyết thanh, huyết tương hay chứa nhiều bạch cầu thoái hóa...

- *Theo diễn biến* : viêm cấp và viêm mạn. Cấp, khi thời gian diễn biến ngắn (vài phút - vài ngày) và có đặc điểm tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương và xuất ngoại nhiều bạch cầu đa nhân trung tính; còn mạn, nếu diễn biến vài ngày - tháng, hoặc năm và biểu hiện về mô học là sự xâm nhập của lympho-bào và đại thực bào, sự tổn thương và sửa chữa (với sự tăng sinh của mạch máu và mô xơ). Trong viêm cấp, có đáp ứng tức thời và sớm với tổn thương. Một chức năng cốt lõi của đáp ứng là huy động bạch cầu tới vị trí tổn thương, ở đó chúng có thể giúp làm sạch vi khuẩn và các tác nhân gây viêm khác, đồng thời làm tiêu huỷ các mô hoại tử do viêm gây ra. Tuy nhiên, chính bạch cầu lại có thể kéo dài viêm và cảm ứng sự tổn thương mô do giải phóng các enzym, chất trung gian hóa học và các gốc oxy có độc tính. Viêm cấp có 3 hiện tượng cấu thành : *Làm dãn mạch, do đó tăng lượng máu tới ổ viêm; *thay đổi cấu trúc trong mạch vi tuần hoàn, cho phép các protein huyết tương ra khỏi mạch máu; và *di tản bạch cầu từ vi tuần hoàn và tích tụ chúng vào nơi tổn thương. Những cấu phần trên gây sưng, nóng và đỏ trong viêm cấp, còn đau và rối loạn chức năng cơ

http://tieulun.hopto.org

quan thì xuất hiện muộn hơn trong quá trình phát triển của viêm : do hóa chất trung gian và bạch cầu thực bào.

- *Theo tính chất* : Viêm đặc hiệu và không đặc hiệu. Viêm đặc hiệu do hậu quả xấu của phản ứng miễn dịch; còn lại, là viêm không đặc hiệu. Tuy nhiên, hai loại này chỉ khác nhau về cơ chế gây viêm mà không khác nhau về bản chất.

2. NHỮNG BIẾN ĐỔI CHỦ YẾU TRONG VIÊM

Tại ổ viêm, có bộ ba biến đổi chủ yếu sau đây :

- Rối loạn tuần hoàn

- Rối loạn chuyển hóa.

- Tổn thương mô và tăng sinh tế bào.

Sự phân chia như vậy có tính chất nhân tạo để cho dễ hiểu; trên thực tế chúng đan xen và liên quan chặt chẽ với nhau.

Nếu ổ viêm đủ lớn, còn có những biến đổi trong toàn cơ thể; do :

- Các yếu tố từ ổ viêm vào máu : chất gây sốt, sản phẩm acid...;

- Toàn thân phản ứng đối với viêm : tăng số bạch cầu, tăng miễn dịch...

2.1. RỐI LOẠN TUẦN HOÀN TẠI Ổ VIÊM

Thường sớm, dễ thấy nhất; xảy ra ngay khi yếu tố gây viêm tác động lên cơ thể. Conheim đã mô tả hiện tượng này khi ông gây viêm thực nghiệm trên mạc treo ruột ếch, hoặc màng chân ếch. Theo ông, có thể nhìn thấy 4 hiện tượng sau đây của rối loạn tuần hoàn :

(1) Rối loạn vận mạch

(2) Tạo dịch rỉ viêm

(3) Bạch cầu xuyên mạch

(4) Hiện tượng thực bào.

2.1.1. Rối loạn vận mạch

Ngay khi yếu tố gây viêm tác động, tại chỗ lần lượt có các hiện tượng :

a) Co mạch:

Xảy ra rất sớm và rất ngắn, có tính phản xạ, do thần kinh co mạch hưng phấn làm các tiểu động mạch co lại. Hiện tượng này chỉ kịp quan sát khi gây viêm thực nghiệm. Về lâm sàng, nó ít ý nghĩa, nhưng về sinh học nếu không có nó thì không có chuỗi phản ứng dây chuyền tiếp theo : dãn tiểu động mạch, tạo sự sung huyết động mạch : rất quan trọng trong viêm.

http://tieulun.hopto.org

b) Sung huyết động mạch:

Xảy ra ngay sau co mạch, thoạt đầu do cơ chế thần kinh và sau đó được duy trì và phát triển bằng cơ chế thể dịch. Đó là sự giải phóng các enzym từ lysosom của tế bào chết, các hóa chất trung gian có hoạt tính từ mastocyt và bạch cầu (histamin, bradykinin, prostaglandin - PG, leucotrien - LT...); hay các sản phẩm hoạt động thực bào của bạch cầu (protease, ion H^+, K^+...); các cytokin : tumor necrosis fartor - TNF, interleukin 1 - IL-1, platelet activating factor - PAF...). Đặc biệt là sự có mặt của nitric oxide (NO) do NOsynthetase của các tế bào viêm (nhất là tế bào nội mô thành mạch) hoạt hóa, sinh ra.

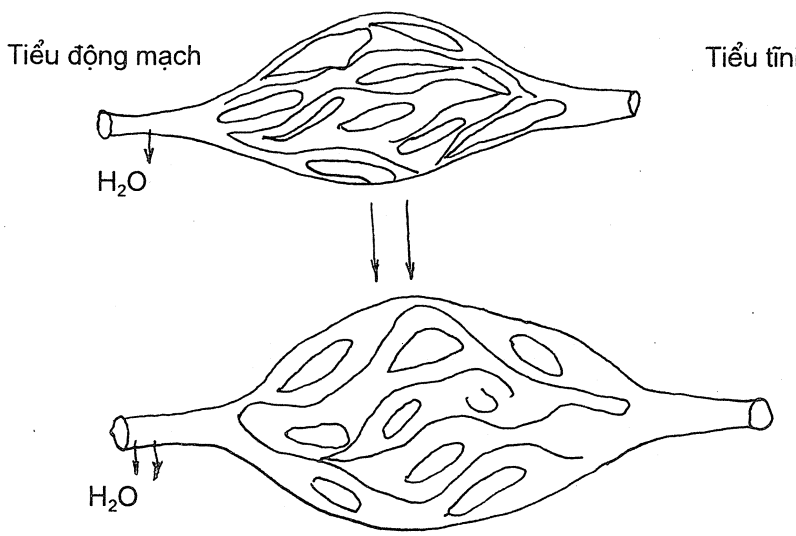
Ở giai đoạn này, động mạch vi tuần hoãn giãn rộng, tăng cả lưu lượng lẫn áp lực máu, làm cho các mao mạch nghỉ trở lại hoạt động, chứa đầy máu. Ổ viêm được tưới một lượng lớn máu giàu oxy rất phù hợp với yêu cầu năng lượng của các tế bào thực bào và sự chuyển hóa ái khí của chúng.

Biểu hiện bên ngoài của sung huyết động mạch có thể quan sát bằng mắt thường : màu đỏ tươi, sự căng phồng (phù cứng do áp lực thủy tĩnh), đau và nóng. Sung huyết động mạch tạo điều kiện cho thực bào và chỉ mất đi khi kết thúc quá trình thực bào. Mặt khác, quá trình thực bào duy trì sự sung huyết động mạch tại ổ viêm và cường độ thực bào thể hiện bằng mức độ sung huyết. Do vậy, tùy trường hợp viêm mà sung huyết động mạch có thể kéo dài nhiều giờ, nhiều ngày hay nhiều tuần, gây đau đớn, nhức nhối và sốt – có khi tới mức cần được thầy thuốc xử lý.

Nhờ sung huyết động mạch, bạch cầu có được cung cấp oxy và glucose để tạo ra năng lượng (ATP) chi dùng cho quá trình thoát mạch, di chuyển và thực bào; cũng do vậy nhiệt độ tại ổ viêm tăng lên.

Các tác nhân dãn mạch tích lại làm tăng thấm mạch, thoát huyết tương khiến bổ thể, kháng thể, fibrinogen và bạch cầu dễ dàng ra khỏi lòng mạch. Song tình trạng thoát nhiều huyết tương làm máu đặc quánh cộng với hiện tượng bạch cầu bám mạch và phồng to của nội mạc mạch làm dòng máu chuyển dịch khó khăn góp phần dẫn đến sung huyết tĩnh mạch. Cũng nhờ chuyển hóa ái khí là chính nên pH tại ổ viêm chưa giảm, rất thuận lợi cho thực bào.

http://tieulun.hopto.org



Hình 14.1. Sung huyết động mạch trong viêm

Dãn rộng tiểu động mạch - tăng áp lực thủy tĩnh và lưu lượng trong mao mạch, tăng tiết nước, giảm áp lực thẩm thấu, sưng, nóng và đỏ. Bước tiếp theo sự co rút của tế bào nội mạc mao mạch, gây tính thấm (xuất tiết protein).

c) Sung huyết tĩnh mạch

Khi quá trình thực bào bắt đầu yếu đi đưa đến giảm sung huyết động mạch, chuyển dần sang sung huyết tĩnh mạch. Lúc này các mao tĩnh mạch dãn rộng, máu chảy chậm khiến "trục tế bào" từ trung tâm dòng chảy nhòa với lớp huyết tương bao quanh. Muộn hơn. dòng máu có lúc chảy ngược (hiện tượng đong đưa). Cơ chế là thần kinh vận mạch bị tê liệt, các chất gây dãn mạch ứ lại nhiều hơn tại ổ viêm. Trên lâm sàng, thầy thuốc xác định sung huyết tĩnh mạch bằng các dấu hiệu bên ngoài : ổ viêm bớt nóng, từ màu đỏ tươi của thời kỳ sung huyết động mạch chuyển sang màu tím sẫm, phù chủ yếu do tăng thấm nên độ căng giảm; cảm giác đau giảm, chuyển sang đau âm ỉ chủ yếu do hóa chất trung gian và ion K^+ , H^+ tích lại. Vai trò sinh lý của sung huyết tĩnh mạch là dọn sạch ổ viêm, chuẩn bị cho quá trình sửa chữa và cô lập ổ viêm, ngăn cản sự lan rộng của tác nhân gây bệnh.

d) Ứ máu:

Sau sung huyết tĩnh mạch là giai đoạn ứ máu mà cơ chế là do :

+ Thần kinh vận mạch của huyết quản bị tê liệt, tác dụng của những chất dãn mạch như NO, histamin, PG, LT ... làm tăng tính thấm đến mức máu quánh đặc. Độ nhớt máu tăng rất cao, tạo ma sát lớn.

+ Bạch cầu bám vào thành mạch, cản trở lưu thông máu.

+ Tế bào nội mô hoạt hóa và phì đại, xuất hiện nhiều phân tử bám dính làm cho sự vận chuyển máu khó khăn.

http://tieulun.hopto.org

+ Nước tràn vào mô kẽ, gây phù, chèn ép vào thành mạch.

+ Hình thành huyết khối gây tắc mạch (do PAF làm vón tụ tiểu cầu).

Hiện tượng ứ máu có vai trò cô lập ổ viêm, khiến yếu tố gây bệnh không thể lan rộng, đồng thời tăng cường quá trình sửa chữa.

2.1.2. Hình thành dịch rỉ viêm

Dịch rỉ viêm là các sản phẩm xuất tiết tại ổ viêm xuất hiện ngay từ khi sung huyết động mạch bao gồm nước, các thành phần hữu hình và thành phần hòa tan. Trong đó đáng chú ý nhất là các chất có hoạt tính sinh lý.

a) Cơ chế hình thành dịch rỉ viêm

Dịch rỉ viêm được hình thành do 3 yếu tố chính :

- Do tăng áp lực thủy tĩnh trong các mạch máu tại ổ viêm, có vai trò chủ yếu ở giai đoạn sung huyết động mạch, gây phù tại ổ viêm.

- Do tăng áp lực keo : các chất có hoạt tính như ion H^+, NO, histamin, PG, TNF ..v.v.. tác động vào thành mạch làm dãn các khe giữa các tế bào nội mô thành mạch, làm tăng thấm mạch, gây thoát protein (và cả các thành phần hữu hình). Có vai trò rất lớn ở giai đoạn sung huyết tĩnh mạch và làm cho dịch rỉ viêm giàu protein.

Các cơ chế gây tăng thấm mạch trong viêm

Co rút nội mạc	Co rút khớp nối	Tổn thương trực tiếp	Tổn thương do bạch cầu	Transcytosis (xuyên bào)
* Tiểu tĩnh mạch	* Tiểu tĩnh mạch	* Khắp vi tuần hoàn	* Chủ yếu tiểu tĩnh mạch; (cả mao mạch phổi	*Tiểu tĩnh mạch
* Histamin, - bradykinin, - leucotrien * Đáp ứng tức khắc, tạm thời.	* Cytokin (TNF, iL-1...) * Bắt đầu sau khởi phát viêm 4-6 giờ.	* Tăng thấm tức khắc, ổn định và kéo dài	* Đáp ứng muộn	* Chất trung gian hóa học (VEGF)

- Do tăng áp lực thẩm thấu trong ổ viêm, hậu quả của sự tích lại các ion và hóa chất phân tử nhỏ. Có vai trò gây phù rất quan trọng trong giai đoạn ứ máu.

b) Thành phần và tính chất dịch rỉ viêm:

Tùy theo nguyên nhân gây viêm và giai đoạn viêm mà tính chất, màu sắc và thành phần dịch rỉ viêm có khác nhau. Dịch rỉ viêm khác dịch thấm bởi nồng độ protein cao, giàu các thành phần hữu hình, đồng thời tăng lượng acid lactic, xetonic, do đó pH của dịch rỉ giảm.

http://tieulun.hopto.org

Nói chung, dịch rỉ gồm hai thành phần chủ yếu :

- *Các thành phần bình thường* từ máu thoát ra như nước, muối, protein huyết tương, các thành phần hữu hình của máu tích lại ổ viêm

Protein thoát ra ngoài theo trình tự từ phân tử nhỏ đến lớn qua quá tình phát triển của viêm : ban đầu là albumin; sau đến globulin, gồm kháng thể có tác dụng cùng thực bào chống lại tác nhân gây viêm; và cuối cùng là fibrinogen (giúp làm đông dịch rỉ viêm và tạo hàng rào bảo vệ để viêm không lan rộng : ở giai đoạn ứ máu).

Thành phần hữu hình gồm hồng cầu, tiểu cầu và chủ yếu là bạch cầu. Tùy theo tính chất và giai đoạn của viêm mà số lượng và các loại bạch cầu thoát ra ngoài mô cũng khác nhau. Viêm tơ huyết thì chủ yếu là tế bào lympho và mono, trái lại viêm mủ thì lại có rất nhiều bạch cầu đa nhân trung tính. Các bạch cầu này phần lớn chết sau khi thực bào và do các sản phẩm độc của yếu tố gây bệnh tiết ra. Khi chết chúng lại giải phóng thêm các enzym gây hủy hoại mô xung quanh đồng thời giúp tiêu huỷ các thành phần hoại tử để dòng máu đưa ra khỏi ổ viêm. Do những thành phần trên mà đậm độ protein trong dịch rỉ viêm rất cao (trên 25g/l). Tùy theo thành phần trong dịch rỉ mà người ta phân biệt *dịch rỉ thanh huyết*, trong suốt, hơi vàng không có hoặc rất ít thành phần hữu hình (tương tự như huyết thanh), *dịch rỉ tơ huyết* cũng trong nhưng vàng hơn do có cả fibrinogen (tương tự như huyết tương); *dịch giả màng* do fibrinogen đông lại thành màng; *dịch máu* khi có nhiều hồng cầu; và *dịch mủ* khi nhiều xác bạch cầu; hoặc lẫn lộn như *dịch tơ mủ*.

- *Thành phần thứ 2 bao gồm các chất mới được hình thành* do rối loạn chuyển hóa và tổn thương mô, có thể kể :

+ Các hóa chất trung gian như histamin, serotonin, acetylcholin.

+ Các kinin huyết tương, là các protein có khối lượng phân tử nhỏ từ 8 - 12 acid amin do rối loạn tiêu protein (do các enzym và do hậu quả của đông máu). Chúng có tác dụng dãn mạch, gây đau, chất điển hình thường gặp là bradykinin.

+ Các chất chiết từ dịch rỉ có hoạt tính sinh lý như leukotaxin làm tăng thấm mạch và hóa ứng động bạch cầu (nay biết đó là C5a của bổ thể, PAF của đại thực bào); leucotrien, sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic; các cytokin IL 1, 6 và 8 từ đại thực bào và tế bào nội mô hoạt hóa. Chất gây sốt, gồm IL-1, PG và TNF (necrosin).

+ Các acid nhân : trong viêm các acid nhân và dẫn xuất của chúng tăng rõ rệt. Các chất này đều làm tăng thấm mạch, gây hóa ứng động bạch cầu, kích thích xuyên mạch của bạch cầu, kích thích sản xuất bạch cầu, tái tạo mô, tăng sinh kháng thể. Lợi dụng tính chất này người ta dùng acid nhân để điều trị lao phổi nhất là lao hang.

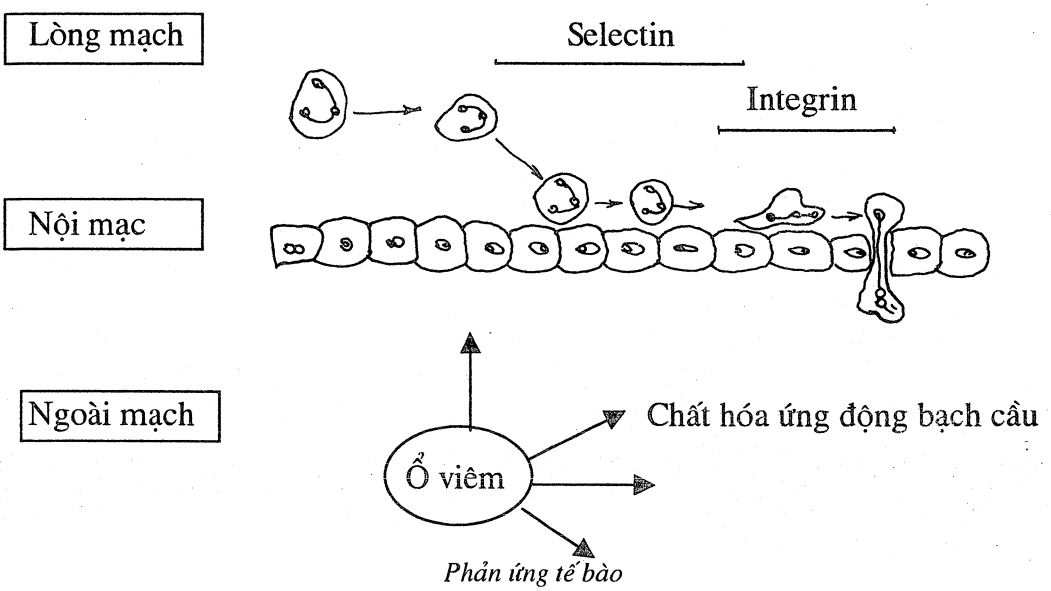
+ Các enzym : do huỷ hoại tế bào, nên tại ổ viêm có nhiều enzym thuộc nhóm hydrolase (như sẽ nói ở phần bạch cầu thực bào), ngoài ra còn có hyaluronidase có tác dụng huỷ acid hyaluronic là thành phần cơ bản của thành mạch làm tăng thấm mạch.

http://tieulun.hopto.org

Dịch rỉ viêm có tính chất bảo vệ, nhưng nếu lượng quá nhiều sẽ gây chèn ép mô xung quanh gây đau nhức, hoặc hạn chế hoạt động của các cơ quan, như khi có tràn dịch màng tim, màng phổi.

2.1.3. Bạch cầu xuyên mạch

Khi tính thấm thành mạch tăng, có sự thoát mạch, máu chảy chậm, lúc đó bạch cầu rời khỏi dòng trục, tiến về phía ngoại vi tới bề mặt nội mô thành mạch. Tại đây chúng trườn theo vách mạch (hiện tượng lăn), bám dính và xuyên mạch. Để quá trình này xảy ra cần có sự tham gia của các thụ thể trên bề mặt bạch cầu, các chất hóa ứng động và các phân tử dính trên bạch cầu và trên tế bào nội mô



Hình 14.2. Hiện tượng bạch cầu xuyên mạch

Bạch cầu dạt bờ, lăn, bám dính → thoát mạch do vai trò các chất selectin, integrin và chất hoá ứng động bạch cầu

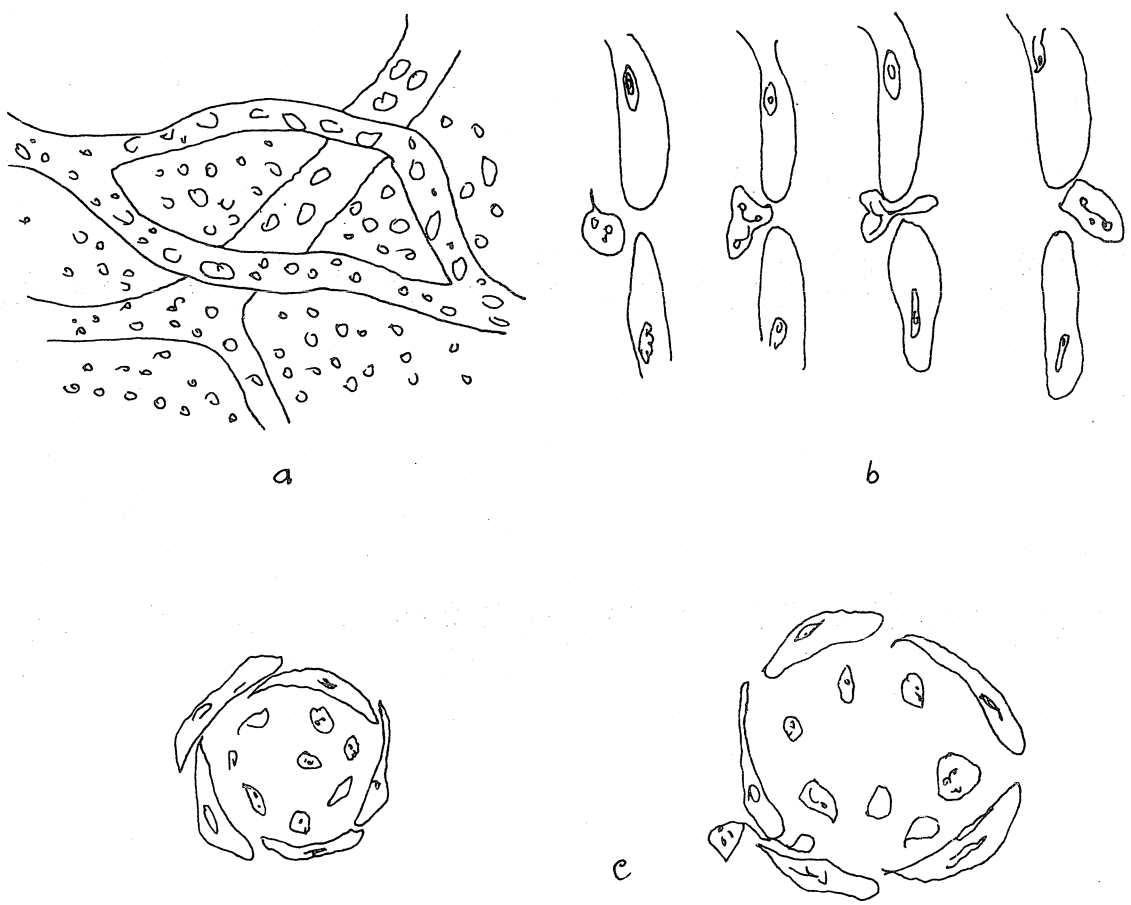
Hiện tượng di chuyển bạch cầu bao gồm việc bạch cầu thay đổi hình thái, mọc chân giả túc theo hướng đi. Cơ chế : các thụ thể rất phong phú trên mặt bạch cầu (từ 50 đến 50.000 cái/tế bào) để nhận biết các chất hóa ứng động từ ngoài tới hay có tại chỗ (như các thành phần của vi khuẩn bị dung giải thường là các peptid có tận cùng N : formyl-methionin, sản phẩm hoạt hóa bổ thể : C5a, các chất mới hình thành : PAF, LTB4, các chất tiết tế bào gọi chung là chemokin, trong đó có IL 8). Sự liên kết tương ứng giữa chúng sẽ tạo ra tín hiệu khởi đầu cho sự tổng hợp những phân tử dính (adhesion) trên mặt bạch cầu và cho sự hình thành chân giả theo hướng đi. Để bạch cầu tới được ổ viêm còn cần có vai trò của đại thực bào. Dưới tác dụng của yếu tố gây viêm như LPS của vi khuẩn và các chất hóa ứng động nói trên, đại thực bào được hoạt hóa, tiết ra TNF, IL-1 và IL-6 làm cho nguyên bào xơ và tế bào nội mô cũng tiết ra TNF, IL-1 và thêm IL-8, MCP (monocyte chemoattractan protein) gây hóa ứng động mạnh hơn và xa hơn, kéo đại thực bào, bạch cầu trung tính tới những mạch

http://tieulun.hopto.org

quanh ổ viêm. Tại đây các mạch đã bị dãn bởi tác dụng của các chất gây dãn mạch mới hình thành và phóng thích từ màng tế bào như PG, LT và sản phẩm chuyển hóa khác như NO... Mặt khác, do tác dụng của các cytokin như TNF, IL-1, IL-8, các tế bào nội mô thành mạch hoạt hóa, tăng biểu lộ những phân tử dính tương ứng với cái có trên mặt bạch cầu. Chính nhờ những phân tử dính tương ứng này mà bạch cầu bám được vào thành mạch, di chuyển được bằng giả túc, xuyên qua vách mạch và tiến tới ổ viêm.

Sau khi lách qua chỗ nối giữa các tế bào nội mô thành mạch, bạch cầu có thể xuyên qua màng cơ bản nhờ tiết enzym collagenase.

Tùy thuộc vào bản chất của tác nhân gây viêm, giai đoạn viêm, mà loại bạch cầu tới vị trí viêm có khác nhau. Ở hầu hết các viêm cấp, giai đoạn đầu chủ yếu là bạch cầu trung tính (6 - 24 giờ đầu) tiếp theo là monocyte (24 - 48 giờ sau đó) cuối cùng là lympho. Viêm dị ứng thì lúc đầu cùng với bạch cầu trung tính còn có bạch cầu ái toan.



Hình 14.3. Bạch cầu xuyên mạch, chi tiết các giai đoạn (trên mạc treo ruột ếch)
a. Hiện tượng bạch cầu xuyên mạch (trên màng treo ruột ếch)
b. Các giai đoạn xuyên mạch của bạch cầu trung tính trong viêm
c. Bạch cầu thoát mạch (sơ đồ mao mạch cắt ngang)
(Bên trái là thành mạch bình thường, bên phải là thành mạch trong viêm)

http://tieulun.hopto.org

2.1.4. Bạch cầu thực bào

Thực bào là hiện tượng bạch cầu bắt giữ (ăn) và tiêu hóa đối tượng.

Như trên đã nói, bạch cầu tập trung đến ổ viêm, tại đó chúng tiếp tục di chuyển để tiếp cận với đối tượng thực bào. Hiện tượng thực bào sẽ hiệu quả hơn nhờ chúng có các thụ thể với C3b và Fc (C3bR, FcR), còn đối tượng thì được phủ C3b và Ig (trước đây gọi chung là opsonin). Việc gắn với những hợp phần opsonin này sẽ mở màn cho quá trình thực bào. Những chân giả vươn tới quanh đối tượng thực bào, bọc kín chúng, hình thành không bào thực bào (phagosom). Sau đó lysosom tiến tới hòa màng để tạo ra phagolysosom, giải phóng vào đó các chất trong lysosom để tiêu huỷ đối tượng. Khi đó, dưới kính hiển vi bạch cầu mất hạt và vi sinh vật bị huỷ.

Có 2 cơ chế chính giúp tiêu diệt yếu tố gây viêm : cơ chế không phụ thuộc oxy và cơ chế phụ thuộc oxy.

- Cơ chế không phụ thuộc oxy nhờ hoạt động của các enzym trong lysosom như hydrolase acid. Chúng phân huỷ yếu tố gây viêm và cũng có thể cả tế bào thực bào khi enzym này thoát ra khỏi hốc thực bào. Những hạt trung tính trong tiểu thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính) có chứa lysosym, lactoferrin, BPI (bacterial permeability increasing protein) có tác dụng đục thủng màng vi khuẩn, tế bào lạ ... phá huỷ chúng tương tự như phức tấn công màng (C5 - C9) của bổ thể. Trên thực tế đời sống bạch cầu ngắn lại khi chúng hoạt động thực bào. Nếu số bạch cầu trong máu tăng lên khi cơ thể mang ổ viêm là do sự bù đắp vượt mức của sản xuất.

- Cơ chế phụ thuộc oxy : quá trình thực bào thường có kèm theo sự bùng nổ oxy hóa do hoạt động của 3 hệ thống enzym chính :

+ NADPH oxydase : khử O_2 (phân tử)thành O_2^- (nguyên tử, rất độc);

+ Myeloperoxydase : với sự có mặt của Cl^- , chuyển H_2O_2 thành $HOCl^-$

Các gốc oxy tự do này là chất oxy hóa, đặc biệt $HOCl^-$ là chất oxy hóa mạnh có tác dụng diệt vi khuẩn hiệu quả. Nằm trong các hốc thực bào chúng kéo electron mà không kèm proton nên làm giảm pH trong hốc, hoạt hóa protease giúp tiêu diệt vi khuẩn mạnh hơn.

+ NO- synthetase : từ arginin và O_2 tạo ra NO giúp chống yếu tố gây viêm thông qua việc làm huỷ hoại protein, acid nhân ... của vi khuẩn.

Các enzym oxydase chỉ có trong hốc thực bào do vậy chúng có tác dụng diệt các vi sinh vật ngoại bào, còn NO-synthetase thì ở ngay trong bào tương của mọi tế bào có nhân (có, hay không có thẩm quyền miễn dịch) giúp mọi tế bào chống lại đối tượng thực bào là vi sinh vật nội bào.

Đối tượng thực bào bị thực bào nói tới ở đây là tất cả vi sinh vật và các mảnh tế bào bị phân huỷ tại ổ viêm. Khi bị thực bào, nghĩa là khi đối tượng đã lọt vào hốc thực bào thì có thể xảy ra 5 khả năng :

- Nó bị tiêu đi nhờ các cơ chế trên; gặp trong tuyệt đa số trường hợp.

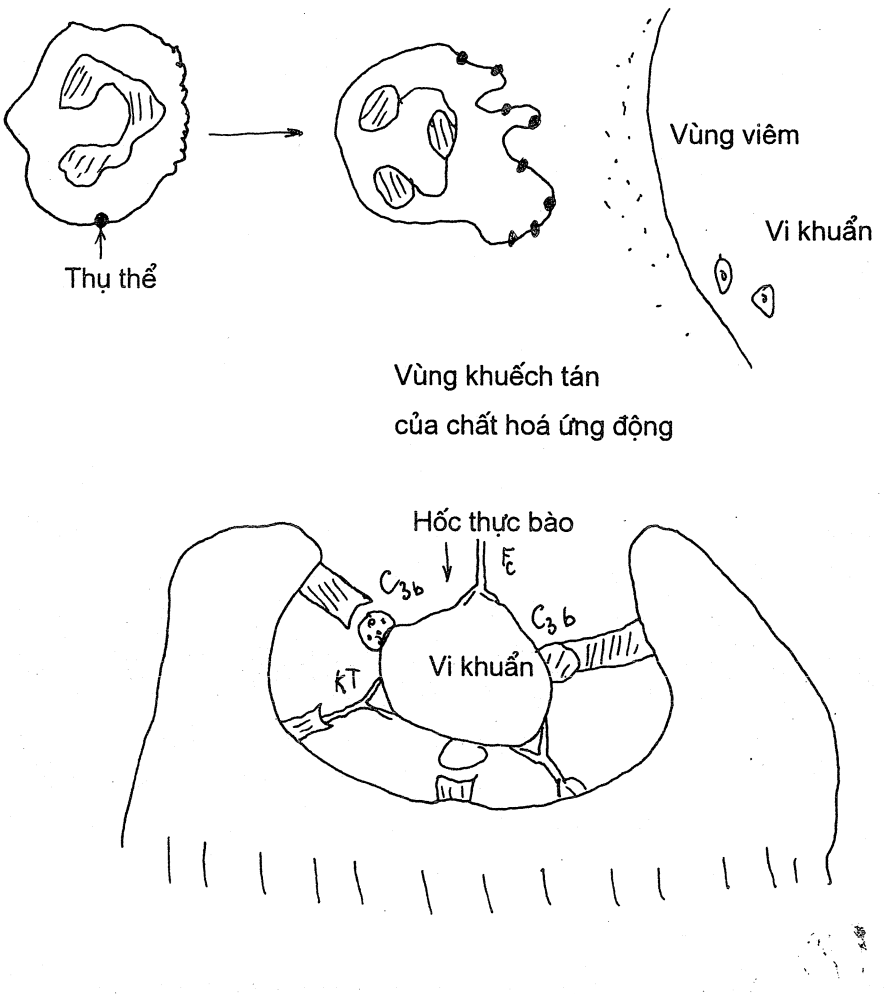
- Nó không bị tiêu huỷ mà tồn tại lâu trong tế bào như bụi than trong thực bào ở phổi (gây bệnh bụi than), chất hemosiderin ở gan trong bệnh xơ gan nhiễm sắt.

http://tieulun.hopto.org

- Nó có thể bị nhả ra mà tế bào thực bào không chết.

- Nó không bị tiêu huỷ mà có thể theo thực bào đi nơi khác gây những ổ viêm mới (như trong bệnh lao mạn tính)

- Nó làm chết thực bào như vi khuẩn lao hay liên cầu khuẩn.



Hình 14.4. Bạch cầu di chuyển và thực bào (A và B)

Bạch cầu di chuyển tới vùng có nồng độ cao các chất hoá ứng động (tức là tới ổ viêm). Đó là chất của vi khuẩn tiết ra (ví dụ: các peptid có tận cùng N - formyl - methionin), các sản phẩm bổ thể C5a, các sản phẩm của acid arachidonic (leucotrien B4), các cytokin (họ chemokin: IL8). Các chất này gắn vào thụ thể trên bề mặt bạch cầu, tác động vào nội bào làm bạch cầu mọc chân giả hướng về ổ viêm.

Sự thực bào mạnh lên nhờ C3b và Fc (của kháng thể) gắn lên thụ thể của chúng ở bề mặt bạch cầu.

Trong quá trình thực bào, môi trường thực bào cũng ảnh hưởng đến thực bào. Có yếu tố làm tăng thực bào, có yếu tố ức chế thực bào. Sau đây là một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng thực bào.

http://tieulun.hopto.org

Yếu tố tăng cường	Yếu tố ức chế
- Nhiệt độ 37 - 39°C	- Nhiệt độ 40°C trở lên
- pH trung tính (khi sung huyết động mạch)	- pH 6,6 (sung huyết tĩnh mạch)
- Huyết tương có bổ thể, Ig (opsonin)	- Tia phóng xạ mạnh
- Các ion Ca^{++}, Na^{+}	- Chất nhày dạ dày
- Cafein ...	- Thuốc ngủ, thuốc mê, corticoid v.v...

2.2. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Tại ổ viêm quá trình oxy hóa tăng làm tăng nhu cầu oxy, nhưng sự sung huyết động mạch chưa đáp ứng kịp. Do vậy, pH sẽ tiến tới giảmvà giảm thật sự khi bắt đầu chuyển sang sung huyết tĩnh mạch, từ đó kéo theo hàng loạt những rối loạn chuyển hóa của glucid, lipid và protid.

2.2.1. Rối loạn chuyển hóa glucid

Glucid là nguồn năng lượng chủ yếu trong thực hiện phản ứng viêm, trong đó quá trình thực bào tiêu thụ rất lớn. Thực nghiệm cho thấy khi tiêm các chất ức chế chuyển hóa glucid (acid mono-iodo-acetic) thì cường độ viêm giảm hẳn. Ở giai đoạn sung huyết động mạch, sự chuyển hóa glucid chủ yếu là ái khí, tạo ra CO_2, nhưng sẽ được dòng máu mang đi. Muộn hơn, bắt đầu có chuyển hóa yếm khí, tạo ra acid lactic tích lại trong ổ viêm vì sự giao lưu của ổ viêm với cơ thể đã bị hạn chế, do vậy pH giảm dần từ ngoài vào trong. Khi viêm nặng tình trạng nhiễm toan có thể lan ra toàn cơ thể. Thêm vào đó khi viêm thường có sốt và đó là nguyên nhân làm tăng chuyển hóa toàn thân, tăng sử dụng glucose càng làm xuất hiện nhiễm acid máu.

2.2.2. Rối loạn chuyển hóa lipid

Rối loạn chuyển hóa glucid kéo theo rối loạn chuyển hóa lipid. Tại ổ viêm lượng acid béo, lipid và thể xetonic đều tăng cao. Nguyên nhân tăng giáng hóa lipid ngoài hậu quả của rối loạn chuyển hóa glucid còn do các enzym chuyển hóa lipid từ tế bào viêm và từ các vi khuẩn phóng thích ra. Tại nơi viêm, dưới tác dụng của yếu tố gây viêm còn thấy màng tế bào của các tế bào ổ viêm có sự chuyển hóa acid arachidonic thành prostaglandin và leucotrien – là những chất này gây dãn mạch mạnh, gây sốt (PG) điều này góp phần làm rối loạn vận mạch và rối loạn chuyển hóa càng nặng.

2.2.3. Rối loạn chuyển hóa protid

Chuyển hóa protid tăng do hoạt tính cao của các enzym protease và của TNF, song cũng không được hòan toàn. Các chất chuyển hóa dở dang như polypeptid và acid amin tăng lên và tích lại (một số acid amin sinh đường góp phần tạo năng lượng và thay thế một phần nhu cầu glucid).

http://tieulun.hopto.org

2.3. TỔN THƯƠNG MÔ

Tại ổ viêm thường thấy có 2 loại tổn thương :

- Tổn thương tiên phát do nguyên nhân gây viêm tạo ra; phải có tổn thương tiên phát tại chỗ thì mới phát triển thành ổ viêm. Thực nghiệm gây chết dù hàng loạt bạch cầu hay hồng cầu trong mạch vẫn không có viêm

- Tổn thương thứ phát do những rối loạn tại ổ viêm gây nên.

- *Tổn thương tiên phát* : tùy theo cường độ của nguyên nhân viêm mà tổn thương có thể rất nhỏ (kim châm, chầy sước ...) hoặc rất lớn (dập nát do chấn thương, nhiễm khuẩn độc lực cao ...) gây hoại tử tế bào ít hay nhiều.

- *Tổn thương thứ phát* : rất quan trọng vì nó phụ thuộc không những vào cường độ của nguyên nhân mà còn vào mức độ phản ứng của cơ thể. Phản ứng của mạch máu, của các tế bào thực bào, của sự hình thành dịch rỉ viêm ... tuy có tác dụng khu trú và loại trừ yếu tố gây bệnh, song chính những phản ứng bảo vệ này, tùy mức độ, lại gây ra ứ máu, lại tạo ra nhiều chất có khả năng làm thiểu dưỡng, tổn thương và hoại tử tế bào.

2.4. TĂNG SINH TẾ BÀO - QUÁ TRÌNH LÀNH VẾT THƯƠNG

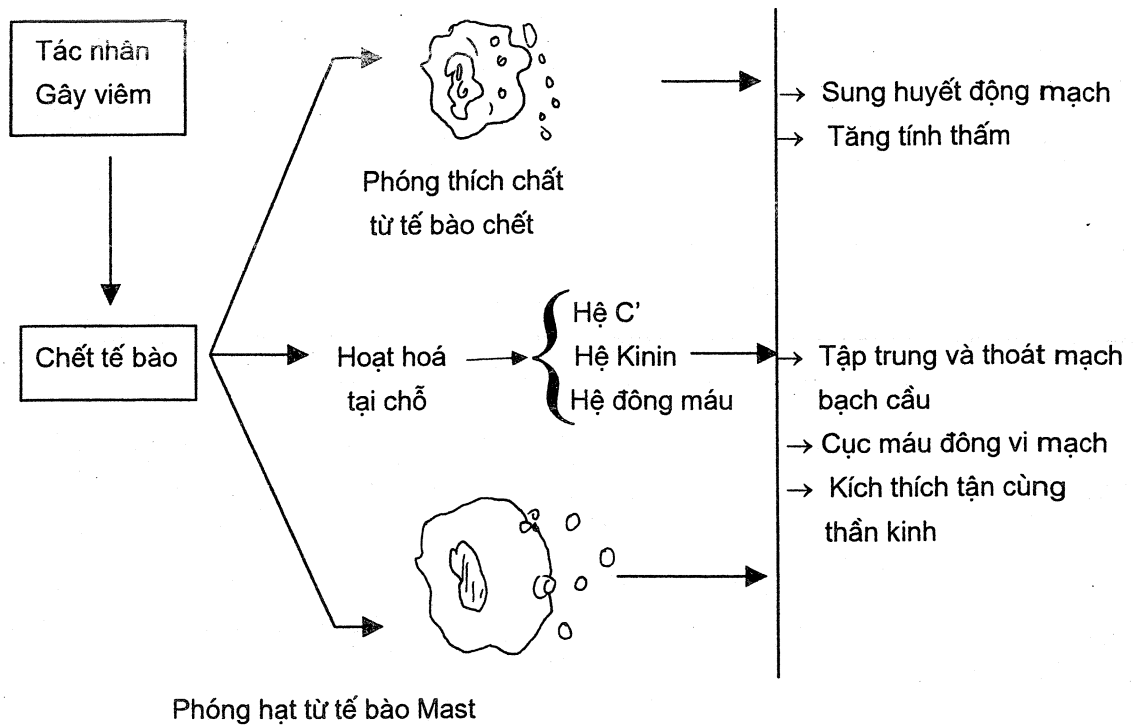
Viêm bắt đầu bằng tổn thương tế bào và kết thúc bằng quá trình phân triển tái tạo. Ngay trong giai đoạn đầu đã có tăng sinh tế bào (bạch cầu đa nhân trung tính, rồi đơn nhân và limpho bào). Về cuối, sự tăng sinh vượt mức hoại tử khiến ổ viêm được sửa chữa. Các tế bào nhu mô của cơ quan viêm có thể được tái sinh đầy đủ khiến cấu trúc và chức năng cơ quan vẫn được phục hồi; nếu không được như vậy thì một phần nhu mô bị thay thế bằng mô xơ (sẹo). Nguyên bào xơ (fibroblast) giữ một vai trò chủ yếu trong quá trình hàn gắn vết thương. Chúng rất nhạy cảm với các cytokin IL-4, TNF, các yếu tố sinh trưởng (TGF-b, PDGF ...), với C5a và LTB4. Trên bề mặt chúng có những thụ thể tiếp nhận các protein khung đỡ (collagen I, II, III, fibronectin, tropoelastin, elastin). Các yếu tố trên điều hòa sự phân triển nguyên bào xơ và bài tiết các protein khung đỡ. Quá trình lành do tạo mô xơ là một quá trình động vừa tạo protein khung đỡ mới vừa dọn sạch cái cũ hư hại để tạo ra một hình thể gần như khi chưa vị viêm.

Sự tân tạo các mạch máu là do các tế bào nội mạc mạch gần đó được kích thích bởi yếu tố sinh trưởng, chúng phân triển và tiến sâu vào mô sẹo đang hình thành và nuôi dưỡng nó.

Mô xơ và các mạch máu mới là cơ sở hình thành mô sẹo thay thế cho nhu mô tổn thương, làm lành vết thương.

Quá trình lành tổn thương có toàn vẹn hay không còn tùy thuộc vào nhiều yếu tố: cơ quan bị viêm, mức độ hoại tử, thời gian viêm, và hoạt lực của yếu tố gây viêm...

http://tieulun.hopto.org



Cơ chế và các bước đầu tiên của viêm cấp

Thoạt tiên phải có một lượng đủ và tập trung các tế bào chết (do nguyên nhân gây viêm gây ra).

Từ đó xảy ra:

a. Sự phóng hạt của Mastocyt

b. Sự phóng thích các chất từ tế bào chết (Lysosom)

c. Sự hoạt hoá bổ thể, đông máu và kinin tại chỗ.

Các hệ quả tiếp theo là:

Sung huyết động mạch (đỏ, nóng); tăng áp lực thủy tĩnh và tính thấm (phù, dịch rỉ viêm); hấp dẫn bạch cầu; đông máu tại ổ viêm; kích thích tận cùng thần kinh (đau)

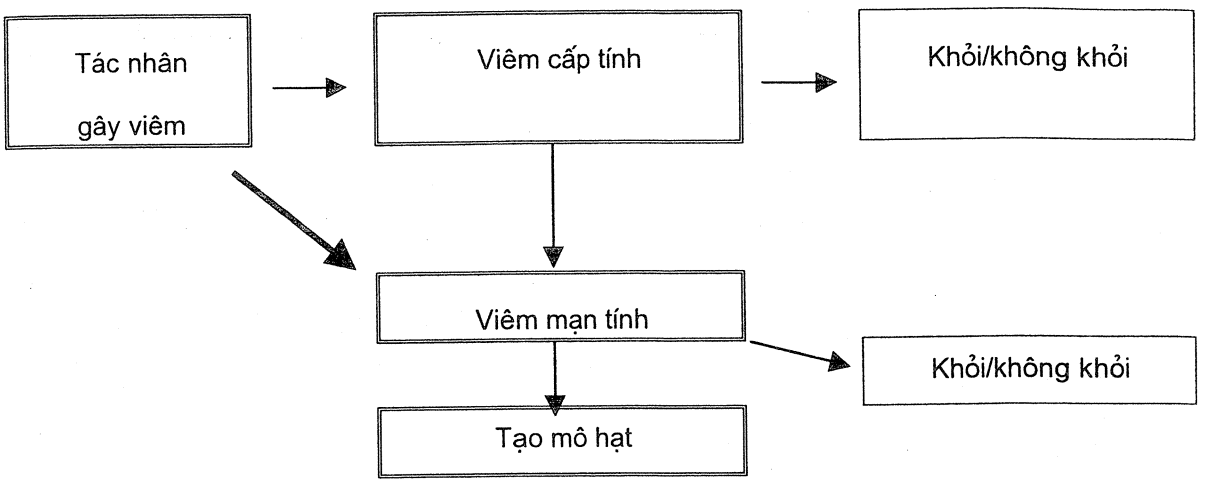
2.5. VIÊM MẠN TÍNH

Những điều trình bày ở trên thuộc về viêm cấp tính.

Nhiều bệnh chỉ có viêm cấp, kết thúc bằng khỏi hoặc chết mà không chuyển sang mạn tính (sởi, đậu mùa, viêm ống thận...). Viêm cấp tính có thể được loại trừ hoàn toàn, không để lại hậu quả đáng kể nào về cấu trúc hay chức năng cho cơ quan và mô bị viêm (khỏi bệnh), nhưng cũng có thể chuyển sang viêm mạn tính, trong đó các dấu hiệu cấp diễn bề ngoài (sưng, nóng, đỏ, đau) không rõ rệt - hoặc không có - như khi còn viêm cấp. Rất hay gặp viêm gan cấp chuyển sang viêm gan mạn, viêm đường tiết niệu cấp (thận, bể thận, bàng quang) chuyển thành mạn; hoặc trong bệnh lậu, mắt hột và nhiều bệnh khác cũng có tình trạng tương tự.

http://tieulun.hopto.org

Viêm mạn tính có thể bắt đầu ngay từ đầu, nếu các cơ chế bảo vệ và chống viêm của cơ thể không sớm loại trừ được tác nhân gây viêm mà chỉ kiềm chế được chúng. Chẳng hạn, trong bệnh phong, mắt hột, lupus ban đỏ... Nhưng đa số là từ viêm cấp chuyển sang.



Do vậy, biểu hiện của viêm mạn tính gồm :

- Tiết dịch, nhưng sưng, đỏ và nóng thì không rõ rệt, hoặc không có.

- Chức năng mô và cơ quan ít bị ảnh hưởng, hoặc chỉ suy giảm chậm chạp.

- Hiện tượng huy động bạch cầu vẫn còn, nhưng không lớn, tình trạng tăng bạch cầu trung tính không rõ rệt; tuy vẫn có thực bào tại ổ viêm nhưng không mạnh mẽ : chỉ đủ sức khống chế yếu tố gây viêm mà không loại trừ được; trong khi đó cơ thể đủ thời gian để huy động các biện pháp bảo vệ bằng lympho bào và thực hiện sự hàn gắn từng phần bằng thâm nhập tế bào xơ non (fibroblast) vào ổ viêm; tuy nhiên hàn gắn rất chậm.

Điều kiện để một viêm cấp chuyển thành mạn tính là :

- Yếu tố gây viêm còn tồn tại (vi khuẩn không bị tiêu diệt hết, dị vật chưa được loại trừ triệt để, hoặc tiếp tục tạo mới...)

- Bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào tiếp tục tới ổ viêm nhưng không đủ sức loại trừ hẳn yếu tố gây bệnh mà chỉ kiềm chế và duy trì thế cân bằng. Nói khác, bạch cầu tiếp tục chết tại ổ viêm (tạo dịch nhiều mủ).

- Có sự thâm nhiễm và tham gia của lympho-bào tại ổ viêm; có thể quan sát dễ dàng dưới kính hiển vi.

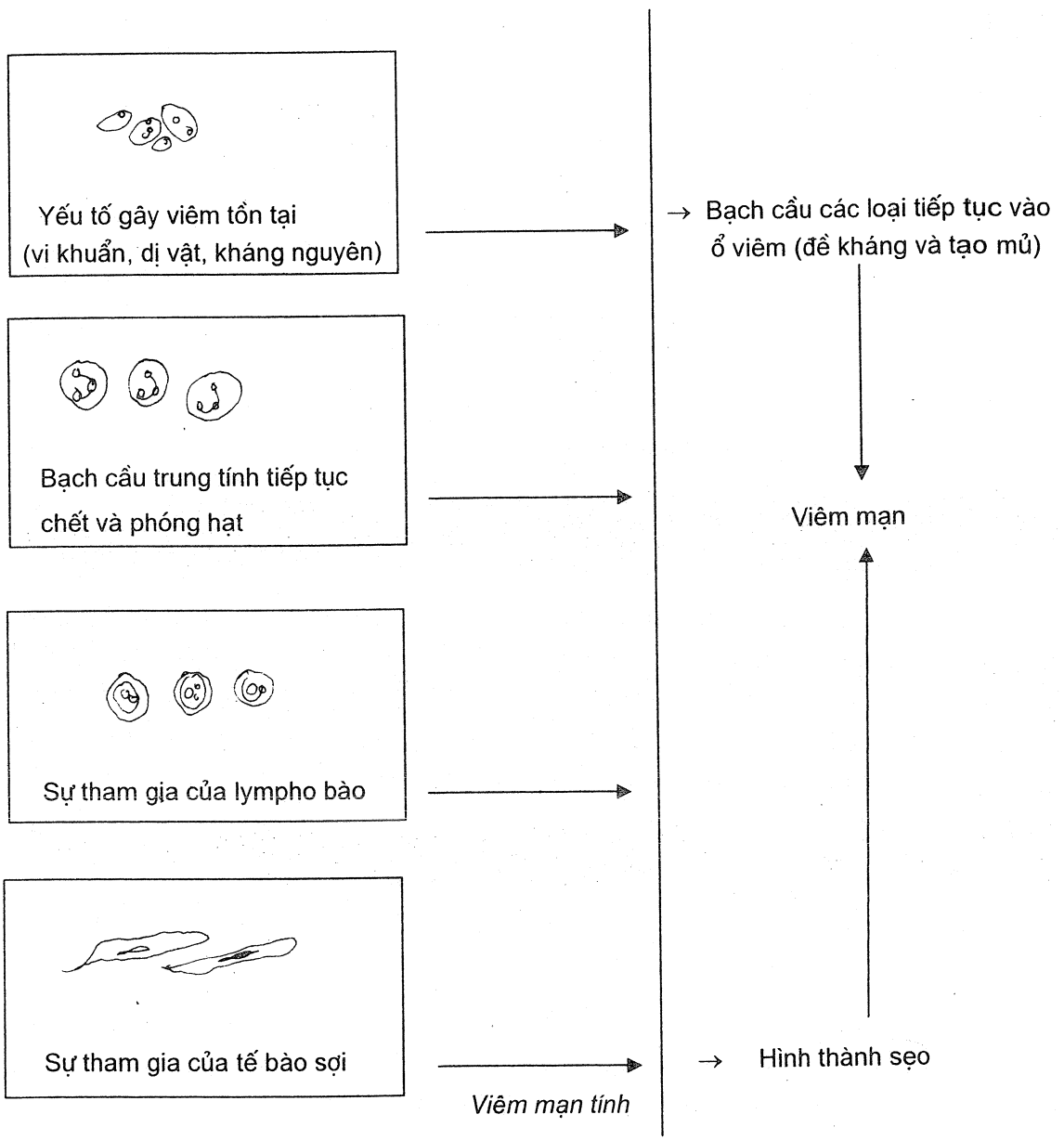
- Có sự thâm nhập và tham gia hàn gắn của tế bào sợi non (tạo mô xơ và mạch máu) ở rìa ổ viêm.

http://tieulun.hopto.org

Trong đa số trường hợp, cuối cùng viêm mạn tính bị loại trừ, để lại một sẹo (xơ) lớn hay nhỏ; nhưng cũng có khi kéo dài để :

(1) Chuyển sang dạng tạo thành mô hạt rồi mới bị loại trừ và để lại sẹo lồi.

(2) Làm chết bệnh nhân do suy kiệt (lỗ rò trong viêm xương, viêm cầu thận nhiễm mỡ, lao hạch, bụi phổi...)



Có thể bắt đầu từ đầu, đa số do viêm cấp chuyển sang

Điều kiện xuất hiện viêm mạn:

- Yếu tố gây viêm không được loại trừ (bạch cầu trung tính chỉ đủ sức kiềm chế).

- Có sự thâm nhiễm của lympho bào và sự tham gia của tế bào sợi (tạo sẹo)

http://tieulun.hopto.org

2.6. SƠ LƯỢC VỀ CYTOKIN TRONG VIÊM

Viêm đã và đang được tìm hiểu rất sâu ở mức phân tử, nhờ vậy ngày càng sáng tỏ, mang lại nhiều lợi ích thực tế trong lâm sàng. Nghiên cứu cytokin trong viêm giúp y học thấy rõ hơn sự liên quan giữa viêm với miễn dịch.

Trong viêm, người ta chia ra 2 nhóm cytokin:

- Loại thúc đẩy phản ứng viêm gồm hai chất chủ yếu: IL-1 và TNF-; đồng thời cũng là hai chất gây sốt.

- Loại ức chế phản ứng viêm: gồm nhiều cytokin khác nhau và gồm cả các thụ thể hoà tan.

Sự cân bằng hoạt động của hai nhóm cytokin này giúp cơ thể có cường độ và phạm vi viêm phù hợp với sự đề kháng trước yếu tố gây viêm.

2.6.1. Cytokin gây viêm

2.6.1.1. Gia đình IL-1

Gia đình IL-1, gồm 3 thành viên: 2 chất đồng tác (agonists) - tức là có tác dụng cùng chiều, hay cùng hiệp đồng tác đụng, do vậy gọi là các IL-1 và IL-; và một chất đối tác (antagonist) với thụ thể của chúng: đó là chất IL-1 receptor antagonist, ký hiệu: IL-1ra.

- *Cytokin IL-1 và IL-*

- Chúng cùng được một số tế bào sản xuất ra; cùng có một loại thụ thể trên bề mặt tế bào đích: đó là thụ thể typ I của IL-1. Do vậy, có thể suy ra chúng hiệp đồng tác dụng. Tuy nhiên, IL-1 và IL- được mã hoá ở hai gen khác nhau. IL-1 khi được sản xuất ra chủ yếu bám lên màng tế bào, còn IL- lại chủ yếu được tiết ra khỏi tế bào.

- Thụ thể typ I của IL-1 có mặt ở hầu hết tế bào miễn dịch và không miễn dịch, do vậy IL-1 có khả năng lôi kéo đông đảo tế bào vào phản ứng viên và kích thích chúng sinh ra cả loạt chất tham gia phản ứng viêm và sốt. Ví dụ, đã nghiên cứu phát hiện IL-1 hoạt hoá các gen sinh ra enzym NO synthase, cyclooxygenase, các cytokin, các phân tử gây kết dính, các protein pha cấp và các cytokine, chemokine khác.

- IL-1 còn có một thụ thể khác, gọi là thụ thể typ II. IL-1 sẽ bị mất hoạt tính khi gắn vào thụ thể typ này, do vậy, người ta coi đây là cơ chế điều hoà viêm một khi IL-1 được sản xuất quá nhiều có thể đe doạ gây ra phản ứng viêm quá mức.

- Ngoài dạng bám trên bề mặt tế bào, thụ thể typ II của IL-1 còn có thể bị cắt ra do enzym metalloprotease có trên mặt tế bào, giải phóng nó ra máu để bắt giữ IL-1 và ức chế tín hiệu IL-1. Loại thụ thể hoà tan này được xếp vào nhóm cytokin chống viêm, với tác dụng sinh học là điều hoà phản ứng viêm.

http://tieulun.hopto.org

- *Chất đối tác thụ thể IL-1 (IL-1 receptor antagonist, ký hiệu: IL-1ra)*

Tác dụng của nó trên bề mặt tế bào là ngăn cản IL-1 gắn vào thụ thể của mình và do vậy mất khả năng sinh học. Do vậy, IL-1ra được coi là có chức năng điều hoà phản ứng viêm. Còn dạng nội bào của IL-1ra chỉ được giải phóng và gây tác dụng khi tế bào bị chết già (apoptosis), nhờ vậy kiểu chết này không (hoặc ít) gây phản ứng viêm.

2.6.1.2. TNF- (Tumor necrosis factor-)

- *Sơ lược*

TNF (Tumor necrosis factor: yếu tố gây hoại tử u) trước đây có tên là cachectin (chất gây suy mòn) nói lên tác dụng sinh học của nó. Nó được sản xuất nhiều ở cơ thể bị ung thư, đồng thời làm cơ thể này suy mòn.

Nay, thấy TNF- là một cytokin gây viêm quan trọng. Tiêm TNF- vào một vị trí sẽ làm nơi đó nhanh chóng xuất hiện ổ viêm cấp điển hình với các dấu hiệu sưng, nóng, đỏ đau, nhất là khi nó phối hợp với IL-1 và IL-6.

- *Nguồn gốc*

Chủ yếu là từ đại thực bào, dưới sự kích thích của yếu tố gây viêm (ví dụ LPS, IL-1và các sản các phẩm vi khuẩn). Ngoài ra còn được sản xuất từ lympho-bào, mast, tế bào nội mạc, mô mỡ, fibroblast, cơ tim và mô thần kinh.

TNF- có tác dụng đa hướng trong đáp ứng viêm. Là một phân tử gồm 3 đồng phân có khả năng gắn với 2 thụ thể khác nhau trên bề mặt tế bào: thụ thể p55 và thụ thể p75. Rất nhiều cơ chế tác dụng của TNF - ở mức phân tử đã được làm sáng tỏ (xem Miễn dịch học).

- *Tác dụng sinh học*

- *Thần kinh*: TNF - kích thích vùng dưới đồi và trục yên - thượng thận làm tiết corticosteroid, đồng thời kích thích trung tâm sốt và ức chế trung tâm thèm ăn.

- *Gan*: trên tế bào gan, TNF - kích thích sản xuất các protein pha cấp, làm tăng nồng độ protein phản ứng C. Nó cũng cảm ứng kháng insulin.

- *Bạch cầu đa nhân trung tính*: bị hấp dẫn mạnh mẽ tới vùng có nồng độ cao TNF và bị bám dính vào vào nội mạc mạch máu.

- *Đại thực bào*: quá trình thực bào được tăng cường, đồng thời sản xuất IL-1, PEG2 (prostaglandin E2 - một lipid gây viêm).

- Trên mô cơ và mỡ: tăng cường khả năng kháng insulin, khiến nồng độ glucose huyết tăng cao trong viêm.

- Nếu nồng độ cao TNF - có tác dụng làm xuất hiện các triệu chứng viêm cấp, ngược lại nếu nồng độ thấp và kéo dài sẽ gây suy kiệt cơ thể.

http://tieulun.hopto.org

2.6.2. Nhóm cytokin chống viêm

Vai trò sinh lý là điều hoà phản ứng viêm khi nó có cường độ quá cao.

Ngoài các cytokin đối kháng trực tiếp với các cytokin gây viêm, nhóm này còn có các thụ thể hoà tan trong huyết tương có tác dụng bắt giữ và làm bất hoạt các cytokin gây viêm.

Các bảng dưới đây tóm tắt số chủ yếu các cytokin và các thụ thể chống viêm.

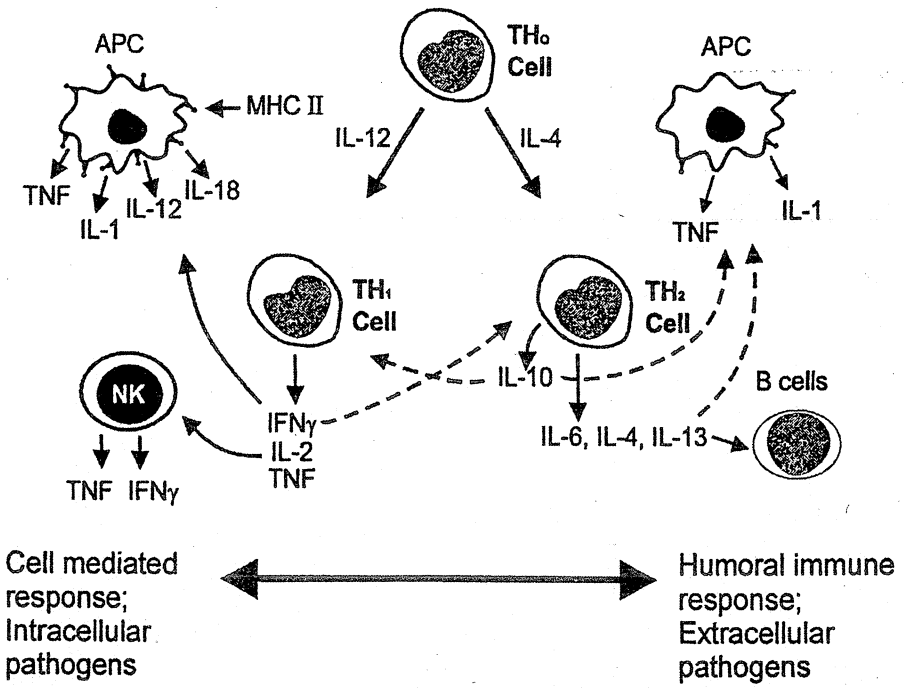
Cytokin tham gia chống viêm

Cytokine	Nguồn gốc	Tác dụng chủ yếu
IL-1ra	Đơn nhân, ĐTB	Chất ức chế đặc hiệu của IL-1 và IL-1β.
IL-4	Th2, mast, B	Kích thích phát triển Th2, ức chế tổng hợp các cytokin gây viêm do LPS cảm ứng.
IL-6	T, B, đơn nhân, đa nhân trung tính	Ức chế sự sản xuất TNF và IL-1 từ ĐTB.
IL-10	Đơn nhân/ ĐTB, T (Th2), B	Ức chế sản xuất cytokin từ đơn nhân / ĐTB và BC trung tính và ức chế các đáp ứng của Th1.
IL-11	Tế bào stroma, tế bào xơ non	Ức chế đơn nhân / ĐTB sản xuất các cytokin gây viêm và thúc đẩy đáp ứng của Th2.
IL-13	Th2	Phối hợp với IL-4 và chia xẻ thụ thể với IL-4; làm giảm chức năng đơn nhân / ĐTB.
TGF-	Th2	Ức chế đơn nhân / ĐTB biểu lộ MHC-II và sản xuất cytokin gây viêm.

Các thụ thể hoà tan của cytokin với hoạt tính chống viêm

Thụ thể hoà tan	Nguồn gốc	Tác dụng chủ yếu
Thụ thể hoà tan của TNF, có tên p55 (sTNFRI hoặc sTNFRp55)	Nhiều dòng tế bào (Multiple cell lines)	Gắn vào TNF trimers ở máu, ngăn TNF gắn vào thụ thể của nó trên màng tế bào
Thụ thể hoà tan của TNF, có tên p75 (sTNFRII hoặc sTNFRp75)	Nhiều dòng tế bào (Multiple cell lines)	Như trên
Thụ thể hoà tan typ 2 của IL-1 (ký hiệu: sIL-1RII)	B, đa nhân trung tính, tế bào tiền thân của tuỷ xương	Gắn vào IL-1 ở máu, ngăn cản IL-1 gắn vào thụ thể typ 1 của nó trên màng tế bào
Thụ thể typ 2 của IL-1 gắn màng, ký hiệu: mIL-1RII	Như trên	Thụ thể bẫy làm IL-1 mất tác dụng
Protein gắn IL-18 (ký hiệu: IL-18BP)	Lách và nhiều dòng khác	Thụ thể hoà tan của IL-8 (làm nó mất tác dụng)

http://tieulun.hopto.org



Hình 14.5. Vai trò cytokin trong cân bằng phản ứng viêm và miễn dịch

Chú thích hình vẽ

Dưới tác dụng của IL-12 và IL-4, tế bào TH0 biệt hoá thành TH1 và TH2.

- TH1 sản xuất interferon -gamma, IL-2và TNF có vai trò trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

- TH2 sản xuất IL-10 , IL-6 , IL-4 , và IL-13 có vai trò trong đáp ứng miễn dịch dịch thể

- Đường liên tục: kích thích

- Đường chấm chấm: ức chế

3. QUAN HỆ GIỮA PHẢN ỨNG VIÊM VÀ CƠ THỂ

Đó là sự ảnh hưởng hai chiều : toàn thân có ảnh hưởng tới ổ viêm và ngược lại ổ viêm cũng ảnh hưởng tới toàn thân.

3.1. ẢNH HƯỞNG CỦA CƠ THỂ ĐỐI VỚI PHẢN ỨNG VIÊM

3.1.1. Ảnh hưởng của trạng thái thần kinh đối với phản ứng viêm

Trạng thái thần kinh có ảnh hưởng sâu sắc đến quá trình phát sinh, phát triển của viêm. Người hoặc động vật có thần kinh ở trạng thái ức chế thì phản ứng viêm

http://tieulun.hopto.org

yếu, như người già phản ứng viêm yếu hơn người trẻ, khi phong bế thần kinh, gây mê hoặc tiêm morphin làm giảm phản ứng viêm một cách rõ rệt.

Trạng thái thần kinh còn ảnh hưởng rõ đến quá trình tiết dịch rỉ viêm và hiện tượng thực bào : nếu gây mê thì dịch rỉ viêm giảm rõ rệt. Dùng phản xạ có điều kiện có thể gây tăng bạch cầu, tăng thực bào, thuốc ngủ làm giảm thực bào, cafein lại làm tăng thực bào, v.v...

3.1.2. Ảnh hưởng của nội tiết đến phản ứng viêm

Các nội tiết tố có ảnh hưởng rõ rệt đến phản ứng viêm, nhất là nội tiết tuyến yên và thượng thận. Ảnh hưởng của nội tiết có hai mặt :

- Loại làm tăng phản ứng viêm như : STH, aldosteron có tác dụng làm tăng thấm mạch.

- Loại làm giảm phản ứng viêm, trước hết là các hormon thượng thận (cortison, hydrocortison) có tác dụng ức chế tiết dịch rỉ, ức chế thoát bạch cầu, ức chế thực bào, làm chậm quá trình thành sẹo. Chúng còn có tác dụng ổn định màng lysosom, do đó kìm hãm giải phóng protease, và các enzym tiêu khác tại ổ viêm.

3.2. PHẢN ỨNG VIÊM ẢNH HƯỞNG ĐẾN TOÀN CƠ THỂ

Phản ứng viêm gây nhiều ảnh hưởng cho cơ thể.

Viêm nặng và cấp gây đau đớn, khiến bệnh nhân giảm ngon miệng và mất ngủ, ảnh hưởng xấu tới toàn trạng. Viêm làm giảm chức năng cơ quan bị viêm, qua đó ảnh hưởng toàn thân (thiếu oxy toàn thân khi viêm phổi, viêm tim; giảm chức năng chống độc khi viêm gan, ứ chất đào thải khi viêm thận...).

Các sản phẩm của ổ viêm giải phóng vào máu gây những biến đổi toàn thân : tăng bạch cầu, sốt, tăng đáp ứng miễn dịch, tăng lắng máu ...

Cơ thể có thể bị đầu độc do các chất giải phóng từ ổ viêm vào máu : các acid (gây nhiễm toan), TNF (gây suy mòn, chán ăn, mệt mỏi).

3.3. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ Ổ VIÊM

Sự xuất hiện kháng sinh giúp cho thầy thuốc xử trí hiệu quả các bệnh có viêm do nhiễm khuẩn; ngoài ra còn có nhiều biện pháp giúp tăng cường hay hạn chế phản ứng viêm. Tuy nhiên, nguyên tắc xử trí ổ viêm vẫn không đổi và vẫn đòi hỏi sự hiểu biết về viêm.

- Không làm giảm phản ứng viêm bằng corticoid, chườm lạnh, chất ức chế chuyển hóa glucid... nếu viêm không gây rối loạn nặng chức năng cơ quan (do đó ảnh hưởng xấu tình trạng chung của bệnh nhân, gồm cả khả năng sống).

- Để viêm diễn biến và kết thúc tự nhiên, đồng thời giúp cơ thể chịu đựng tốt các hậu quả xấu của viêm (nhiễm toan, đau đớn, sốt cao); nếu cần, giúp cơ thể loại trừ các hậu quả đó.

- Điều trị nguyên nhân gây viêm hơn là điều trị triệu chứng viêm. Điều này hay được áp dụng nhất trong viêm do nhiễm khuẩn (dùng kháng sinh thích hợp về chủng loại, liều lượng và thời gian).

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT - SỐT

Mục tiêu

1. Phân biệt khái niệm điều hoà thân nhiệt và phản ứng sốt.

2. Trình bày 3 giai đoạn của quá trình sốt.

3. Giải thích các cơ chế tăng thân nhiệt do sốt.

4. Trình bày các thay đổi chuyển hoá trong sốt.

5. Phân tích các thay đổi chức năng cơ quan trong sốt.

6. Phân tích các ý nghĩa tốt và xấu của sốt.

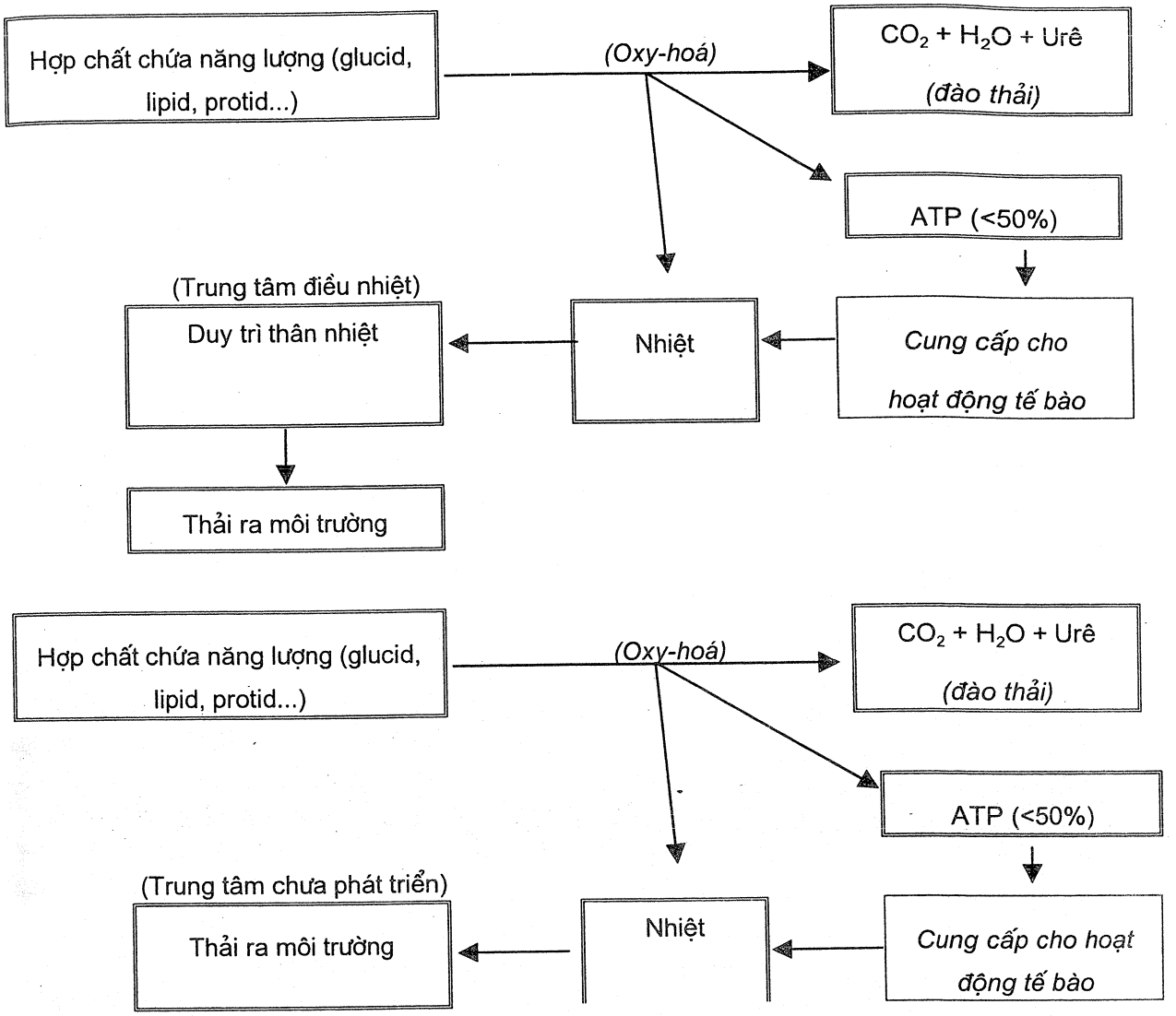
1. ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT

1.1. BIẾN NHIỆT VÀ ỔN NHIỆT

Động vật cấp thấp (cá, ếch, bò sát) có thân nhiệt hoàn toàn phụ thuộc vào nhiệt độ môi trường, do vậy được xếp vào loại *biến nhiệt*. Trái lại, lớp chim và có vú có thân nhiệt ổn định nên được xếp vào lớp động vật *ổn nhiệt*. Thường thì thân nhiệt lớp có vú và chim cao hơn nhiệt độ môi trường nên trước đây còn gọi chúng là động vật "máu nóng".

Dù là biến nhiệt hay ổn nhiệt, cơ thể động vật đều phải tạo ra năng lượng sinh học từ các chất giàu năng lượng (glucid, lipid, protid) bằng cách oxy hoá chúng. Trong số năng lượng không ngừng được tạo ra, có tới trên 50% biến ngay thành nhiệt, phần còn lại được tích trữ dưới dạng ATP sử dụng cho các hoạt động sống của tế bào rồi cuối cùng cũng biến thành nhiệt đào thải ra môi trường. Chim và động vật có vú, nhờ có trung tâm điều hòa thân nhiệt đã phát triển cao nên số nhiệt này được sử dụng để duy trì ổn định thân nhiệt và đó là điều kiện cần thiết để các phản ứng sinh học trong cơ thể - do enzym xúc tác diễn ra thuận lợi theo sơ đồ :

http://tieulun.hopto.org



Sơ đồ nói lên vai trò trung tâm điều nhiệt ở động vật ổn nhiệt (trên) và động vật biến nhiệt (dưới)

1.2. CƠ CHẾ DUY TRÌ ỔN ĐỊNH THÂN NHIỆT

1.2.1. Cơ chế

Cơ chế chung để người và động vật cấp cao duy trì ổn định thân nhiệt là sự cân bằng giữa quá trình tạo nhiệt (sinh nhiệt) và quá trình thải nhiệt (mất nhiệt). Một quá trình thay đổi sẽ làm cho quá trình thứ hai thay đổi theo. Nếu chúng tăng giảm đồng biến và cân bằng thì thân nhiệt được giữ ổn định, bất kể sự thay đổi của từng quá trình là nguyên phát hay thứ phát.

1.2.2. Trung tâm điều hoà nhiệt

Nằm ở phần trước của vùng dưới đồi, gồm hai phần :

- *Phần chỉ huy tạo nhiệt :* khi bị kích thích thì làm tăng chuyển hoá và tạo nhiệt thông qua hệ giao cảm, tuỷ thượng thận và tuyến giáp.

http://tieulun.hopto.org

- *Phần chỉ huy thải nhiệt* : khi bị kích thích thì làm tăng thải nhiệt thông qua hệ phó giao cảm, dãn mạch da và tiết mồ hôi; khi bị tổn thương gây tăng thân nhiệt.

Như vậy, trung tâm điều hoà nhiệt chi phối cả hai quá trình, dựa đồng thời vào hai nguồn thông tin :

(1) Nhiệt độ môi trường tác động lên bộ phận thụ cảm ở da (và ở trong sâu) truyền lên trung tâm

(2) Nhiệt độ dòng máu đi qua trung tâm.

1.2.3. Điểm đặt nhiệt (set point)

Người ta đưa ra khái niệm "điểm đặt nhiệt" khi so sánh trung tâm điều nhiệt của cơ thể với bộ phận điều nhiệt (rơ-le nhiệt) của các dụng cụ đốt nóng : có thể vặn nấc của rơ-le để duy trì nhiệt độ cần thiết, ví dụ vặn nấc để tủ ấm để nhiệt độ trong tủ luôn luôn 37^0. Trong sốt, điểm đặt nhiệt bị tác nhân gây sốt "vặn" cho tăng lên. Dù vậy, quá trình thải và tạo nhiệt vẫn cân bằng (cả hai đều tăng song hành).

1.2.4. Sản nhiệt

Sản nhiệt được thực hiện bằng biện pháp hoá học và tăng hay giảm phụ thuộc vào tình trạng cơ thể *nghỉ* hay *hoạt động* (gồm cả chống lạnh) và có những giới hạn nhất định. Dù trong trạng thái hoàn toàn nghỉ, cơ thể vẫn cần chi dùng năng lượng, do vậy vẫn có sự chuyển hoá chất và vẫn sinh ra một lượng nhiệt tối thiểu. Sự duy trì chuyển hoá cơ bản tạo ra khoảng 1400 hay 1500 Kcal/ngày (đối với một cơ thể trung bình). Lúc này gan là cơ quan chủ yếu sinh nhiệt của cơ thể. Khi cần sử dụng năng lượng ở mức cao, cơ thể sẽ oxy-hoá các chất ở cường độ tối đa (chủ yếu ở hệ cơ) do vậy cũng sinh ra lượng nhiệt tối đa (như trường hợp leo núi tốc độ hay trượt tuyết). Nói cách khác, mỗi cơ thể có một giới hạn tối thiểu và tối đa trong tạo nhiệt. Trong trạng thái không hoạt động cơ bắp, nếu cần tạo nhiệt khẩn cấp để bù đắp lượng nhiệt mất quá lớn thì nơi tạo nhiệt vẫn là cơ, với sự kích thích của thyroxin và noradrenalin và lúc này, sự oxy hóa các chất trực tiếp tạo ra nhiệt mà không qua khâu tích lũy vào ATP. Riêng ở trẻ nhỏ, thyroxin chưa có vai trò đáng kể trong tạo nhiệt mà chủ yếu là nor-adrenalin (trẻ không run khi nhiễm lạnh).

1.2.5. Thải nhiệt/mất nhiệt :

Cơ thể thải nhiệt bằng các biện pháp vật lý, gồm : truyền nhiệt, bức xạ nhiệt (khuyếch tán nhiệt) và qua bốc hơi nước ("bốc nhiệt").

- *Truyền nhiệt* là sự trao đổi nhiệt giữa hai vật *tiếp xúc* nhau, theo nguyên lý nhiệt từ vật có nhiệt độ cao sẽ được truyền sang vật có nhiệt độ thấp cho tới khi nhiệt độ hai bên ngang nhau. Biện pháp thải nhiệt bằng truyền nhiệt của cơ thể sẽ càng hiệu quả nếu các vật tiếp xúc (không khí, quần áo, vật dụng...) có nhiệt độ thấp so với thân nhiệt; nhờ vậy nhiệt không tích luỹ trong cơ thể (đe dọa tăng thân nhiệt). Trường hợp các vật tiếp xúc có nhiệt độ quá thấp, lượng nhiệt của cơ thể thoát ra quá lớn (đe dọa giảm thân nhiệt) thì gọi là "mất nhiệt". Như vậy, khái niệm *thải nhiệt* hay *mất nhiệt* chỉ rất tương đối (khi cơ thể "thừa" nhiệt hay "thiếu" nhiệt).

http://tieulun.hopto.org

- *Bức xạ nhiệt* là sự phát các tia nhiệt từ một vật ra môi trường xung quanh, không cần qua tiếp xúc, qua đó mà vật này mất bớt nhiệt. Nhiệt của mặt trời tải xuống trái đất dưới dạng tia nhiệt (cùng bản chất với ánh sáng, tia X...), chính là sự bức xạ nhiệt. Một vật phát ra số tia nhiệt nhiều hay ít tùy thuộc vào nhiệt độ và khối lượng của bản thân nó, đồng thời nó cũng nhận các tia nhiệt của các vật xung quanh. Cơ thể ta thải nhiệt (hoặc mất nhiệt) ở mức dương hay âm cũng tùy thuộc vào nhiệt độ các vật quanh ta (không tiếp xúc).

Như vậy, thải (mất) nhiệt do truyền và khuyếch tán phụ thuộc vào nhiệt độ môi trường. Một cơ thể nghỉ trong môi trường 25^0C thì hai biện pháp này chi phối khoảng 65% tổng số nhiệt thải ra hàng ngày.

- *Bốc hơi nước* là biện pháp thải nhiệt do bốc hơi nước qua da và niêm mạc đường hô hấp (mồ hôi, hơi thở) và chiếm khoảng 30% số nhiệt thải ra hàng ngày, nếu nhiệt độ môi trường 25-30^0C(1g nước khi bốc hơi lấy khoảng 0,6 Kcal nhiệt). Do vậy, khi nhiệt độ môi trường xung quanh cao hơn nhiệt độ cơ thể thì thải nhiệt bằng phương thức bốc hơi nước trở thành chủ yếu, có thể chiếm tới 80 hay trên 90% tổng số nhiệt thải ra. Nếu độ ẩm không khí cao khiến mồ hôi tiết ra khó bốc hơi thì hiệu quả thải nhiệt sẽ giảm sút.

Cơ thể có khả năng điều chỉnh mức độ thải/mất nhiệt cho phù hợp với mức sản nhiệt. Tuy nhiên, cũng như sản nhiệt, thải nhiệt vẫn có ngưỡng tối đa và tối thiểu; do vậy vẫn có thể xảy ra sự mất cân bằng (tạm thời) giữa hai quá trình khiến thân nhiệt thay đổi ở người khỏe mạnh. Chẳng hạn, ở thời tiết lạnh -20^0C, dù quần áo mỏng, thân nhiệt vận động viên trượt băng vẫn tạm thời vượt 37^0C do ngưỡng thải nhiệt đã đạt trần mà vẫn không thải hết số nhiệt tạo ra do hoạt động cơ bắp. Trường hợp một cơ thể hoàn toàn nghỉ nhưng nhiệt độ môi trường là +40^0C thì cơ thể không thể phản ứng bằng giảm tạo nhiệt (vì sẽ dưới ngưỡng chuyển hoá cơ bản), mà phản ứng bằng cách ra mồ hôi (nghĩa là tăng chuyển hoá để tạo thêm năng lượng cho các tuyến mồ hôi hoạt động).

2. THAY ĐỔI THÂN NHIỆT THỤ ĐỘNG

Rối loạn thân nhiệt là hậu quả của mất cân bằng giữa hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt. Sự mất cân bằng này có thể gây nên hai trạng thái khác nhau: *giảm thân nhiệt* (khi mất nhiệt>sản nhiệt); và *tăng thân nhiệt* (khi thải nhiệt < tạo nhiệt).

Tăng hay giảm thân nhiệt *thụ động* là sự thay đổi thân nhiệt không phải do rối loạn hoạt động của trung tâm điều hoà nhiệt mà do những thay đổi ngoài trung tâm (nhiệt độ môi trường, dự trữ năng lượng của cơ thể...) khiến trung tâm không còn đủ các điều kiện cần thiết để điều chỉnh và duy trì thân nhiệt. Sau đó, nếu nhiệt độ thân thể đã thụ động tăng quá cao hay giảm quá thấp mới gây rối loạn thứ phát chức năng điều hoà nhiệt của trung tâm. Có thể gặp loại thay đổi thân nhiệt này trong sinh lý hay trong bệnh lý.

http://tieulun.hopto.org

2.1. GIẢM THÂN NHIỆT

Thân nhiệt đo ở bề mặt cơ thể thường dưới 37^0C nó rất thay đổi theo thời tiết và không phản ánh đúng thực trạng trao đổi nhiệt của cơ thể. Bởi vậy, chỉ gọi là giảm thân nhiệt khi nhiệt độ trung tâm giảm từ 1 đến 2^0C trở lên. Cơ chế chung của giảm thân nhiệt là *sản nhiệt* < *mất nhiệt*, tức tỷ số *sản nhiệt/thải nhiệt* <1.

2.1.1. Giảm thân nhiệt sinh lý

Gặp ở động vật ngủ đông. Bước vào mùa đông, một số động vật sau khi dự trữ đầy đủ các hợp chất giàu năng lượng (từ thức ăn) sẽ chìm dần vào giấc ngủ. Não và các trung tâm bị ức chế dần, sự dẫn truyền các tín hiệu về lạnh lên trung tâm điều hoà nhiệt bị ngừng trệ, thân nhiệt giảm dần nhưng con vật không có phản ứng tạo nhiệt. Do vậy sự chi phí năng lượng để duy trì thân nhiệt và duy trì sự sống chỉ còn ở mức tối thiểu, với biểu hiện mức hấp thu oxy rất thấp. Với số thức ăn dự trữ từ trước, con vật có thể kéo dài sự sống trong nhiều tháng.

Ở nhiều người già, thân nhiệt bình thường có thể giảm nhẹ liên quan tới mức chuyển hoá cơ bản hơi giảm cũng được coi là giảm thân nhiệt sinh lý. Tuy nhiên, tình trạng này làm cơ thể kém phản ứng với lạnh (dễ nhiễm lạnh khi nhiệt độ môi trường tương đối thấp).

2.1.2. Ngủ đông nhân tạo

Phối hợp các thuốc gây phong bế hạch thần kinh, thuốc ức chế thần kinh trung ương và hạ thân nhiệt, y học có thể đưa cơ thể động vật có vú và người vào trạng thái ngủ đông. Trong trạng thái này cơ thể chi dùng năng lượng ở mức tối thiểu, do vậy có thể dễ dàng chịu đựng các tình trạng thiếu oxy, tụt huyết áp, mất máu nặng, chấn thương nặng, shock, uốn ván... trong khi chờ đợi áp dụng các biện pháp cứu chữa thích hợp. Trước đây, một số tác giả đã dùng ngủ đông nhân tạo để phẫu thuật tim, phổi, não (vì cần làm ngừng tạm thời hô hấp và tuần hoàn để mổ).

Muốn đưa một cơ thể ngủ đông nhân tạo ra khỏi giấc ngủ, cần làm tăng thân nhiệt dần dần phù hợp với sự ra khỏi ức chế của vỏ não. Nếu vỏ não ra khỏi ức chế quá sớm trong khi thân nhiệt chưa tăng kịp, sẽ xuất hiện phản ứng rét run, tăng chuyển hoá, giống như phản ứng của một cơ thể bị nhiễm lạnh giai đoạn đầu (xem dưới).

2.1.3. Giảm thân nhiệt bệnh lý

- *Giảm thân nhiệt địa phương gồm : nẻ* (da nứt ra do tiếp xúc lạnh và khô hanh), *cước* (phù, ngứa, có thể đau buốt, tại vùng lạnh, thường là các đầu ngón), *tê cóng* (nặng hơn cước, có đau buốt, giảm cảm giác nông, thiếu oxy tại chỗ do co mạch : có thể đưa đến hoại tử nếu đột ngột làm tăng nhiệt độ vùng cóng khi tê cóng nặng và kéo dài). *Cảm mạo* : thực chất là siêu vi khuẩn ký sinh ở mũi họng hoạt động khi cơ thể gặp lạnh, gây viêm đường hô hấp trên, (có thể có sốt).

http://tieulun.hopto.org

- *Tình trạng rất dễ giảm, hay thực sự giảm thân nhiệt toàn thân* gặp trong một số bệnh, trong đó khả năng tạo nhiệt của cơ thể giảm sút, còn mức mất nhiệt thì không tăng: xơ gan, tiểu đường, suy dinh dưỡng, nhiễm mỡ thận (đều do dự trữ thấp), sốc (do chấn thương, mất máu, nhiễm khuẩn...: gây hao phí dự trữ năng lượng), suy tuyến giáp (gây giảm chuyển hoá).

2.1.4. Nhiễm lạnh

Là tình trạng bệnh lý đưa đến giảm thân nhiệt do mất nhiệt không bù đắp nổi. Nhiễm lạnh thường xảy ra khi nhiệt độ môi trường rất thấp nhưng cũng có thể xảy ra ở nhiệt độ tương đối bình thường nếu cơ thể kém dự trữ năng lượng, nhất là khi có thêm những điều kiện thuận lợi : có gió, độ ẩm cao, quần áo ướt (ngã xuống nước lạnh), suy tuyến giáp, sơ sinh, tuổi già, mới khỏi ốm, dự trữ năng lượng thấp...

Một nhiễm lạnh điển hình gồm 3 giai đoạn.

- *Thoạt đầu, vỏ não và hệ giao cảm - tủy thượng thận hưng phấn :* cơ thể huy động glucose và lipid vào quá trình thoái hoá biểu hiện bằng tăng nồng độ các chất đó trong máu, tăng chức năng tuần hoàn và hô hấp, tăng hấp thu oxy... kết quả là tăng tạo nhiệt; đồng thời cơ thể áp dụng các biện pháp hạn chế mất nhiệt : co mạch ngoài da, ngừng tiết mồ hôi, sởn gai ốc, dựng lông, thu hẹp diện tích tiếp xúc với môi trường.... Nhờ vậy, trong giai đoạn đầu lượng nhiệt tạo ra đủ bù đắp lượng nhiệt mất đi, khiến thân nhiệt trung tâm chưa giảm. Nếu mất nhiệt quá nhanh, sẽ có sự tham gia của tuyến giáp (run cơ) : có tác dụng cấp tốc sinh nhiệt. Như vậy, trong nhiễm lạnh trung tâm điều nhiệt chưa rối loạn mà vẫn tích cực tạo cân bằng để mức tạo nhiệt theo kịp mức mất nhiệt.

- *Nếu cơ thể vẫn tiếp tục mất nhiệt do không được can thiệp*, dự trữ năng lượng của cơ thể cạn kiệt, thì thân nhiệt trung tâm sẽ bắt đầu giảm. Đó là giai đoạn 2. Cơ thể không tăng tạo nhiệt, hệ giao cảm và vỏ não lâm vào trạng thái ức chế : hết rét run, thờ ơ, buồn ngủ, giảm chức năng hô hấp và tuần hoàn, giảm chuyển hoá...

- *Nếu thân nhiệt chỉ còn dưới 35 ^0C*, trung tâm điều hoà nhiệt bắt đầu rối loạn chức năng, phản ứng tạo nhiệt giảm hẳn, thân nhiệt hạ nhanh (tương tự tình trạng cơ thể đi sâu vào giấc ngủ đông nhưng đây cơ thể đã cạn hết dự trữ); và đến dưới 30^{0}C thì trung tâm điều nhiệt suy sụp cùng với nhiều trung tâm sinh tồn khác.

2.2. TĂNG THÂN NHIỆT

Là trạng thái thân nhiệt tăng lên (37,2^{0}C vào buổi sáng, hay 37,6^{0}C vào buổi chiều), cơ chế chung là sinh nhiệt > thải nhiệt; cụ thể có thể do :

- Tăng riêng tạo nhiệt (vượt thải nhiệt)
- Hoặc do hạn chế riêng thải nhiệt bị hạn chế
- Hoặc do phối hợp cả hai.

Dưới đây là vài ví dụ.

http://tieulun.hopto.org

- *Tăng thân nhiệt do tăng tạo nhiệt* : Thân nhiệt vận động viên có thể đạt 39^0C khi thi đấu ở cường độ cao, mặc dù các biện pháp thải nhiệt đã được áp dụng tối đa. Thân nhiệt người cường giáp chỉ hơi tăng vì thải nhiệt vẫn bình thường, nhưng sẽ rất dễ tăng nhanh nếu có vân động cơ bắp mặc dù thải nhiệt cũng tăng theo.

- *Tăng thân nhiệt do hạn chế thải nhiệt* : gặp khi nhiệt độ môi trường quá cao, độ ẩm cao, thông khí kém nên các biện pháp điều hoà vật lý nhằm thải nhiệt trở thành kém hiệu quả hoặc vô hiệu, mặc dù trung tâm điều nhiệt hoàn toàn bình thường và cơ thể hoàn toàn nghỉ (sinh nhiệt tối thiểu).

- *Do phối hợp* : vừa có hạn chế thải nhiệt, vừa có tăng tạo nhiệt; ví dụ, lao động nặng trong môi trường nóng, ẩm và kém thông gió; hoặc mang vác nặng đi dưới trời nắng gắt... Nếu thân nhiệt tăng kéo dài, kết hợp mất muối, mất nước và rối loạn thứ phát chức năng trung tâm điều nhiệt, sẽ dẫn đến tình trạng bệnh lý : gọi là say nóng; nếu kết hợp tác hại của các tia bức xạ sóng ngắn của mặt trời thì gọi là say nắng.

2.2.1. Say nóng / nhiễm nóng

Cũng trải 3 giai đoạn :

(1) Thân nhiệt chưa tăng nhiều: các biện pháp thải nhiệt được huy động tối đa (da đỏ, vã mồ hôi), chưa có biểu hiện của rối loạn chuyển hoá

(2) Thân nhiệt bắt đầu tăng cao : có rối loạn chuyển hoá, khó chịu, nhưng trung tâm điều hoà nhiệt và các trung tâm khác chưa rối loạn chức năng thân nhiệt chưa vượt quá 41^0C

(3) Khi thân nhiệt vượt $41,5^0$C thì rối loạn trung tâm điều hoà nhiệt, thân nhiệt tăng nhanh (dù đã ra khỏi môi trường nóng), mất muối và mất nước nặng, có các biểu hiện thần kinh... Nạn nhân có cảm giác rất nóng, hốt hoảng, thở nhanh và nông, có thể thở chu kỳ, mạch nhanh và yếu, huyết áp hạ, thiểu niệu hoặc vô niệu, mồ hôi giảm hoặc không tiết... tiến tới các triệu chứng thần kinh : uể oải, thờ ơ, vật vã, co giật và hôn mê. Chuyển hóa bị rối loạn làm cho cơ thể lâm vào tình trạng nhiễm toan, nhiễm độc nặng. Nạn nhân có thể chết (ở 42 hay $42,5^0$C) sau vài giờ trong tình trạng trụy tim mạch và thân nhiệt quá cao - nếu không được cứu chữa (bằng hạ thân nhiệt, bù muối và nước, trợ tim...).

2.2.2. Say nắng

Làm việc đầu trần dưới nắng gắt có thể bị say nắng nhưng cũng có thể chỉ là say nóng. Say nắng xuất hiện do các tế bào thần kinh của các trung tâm ở trung não và hành não (vốn nhạy cảm với nhiệt độ và tia sóng ngắn) bị kích thích mạnh và sau đó rối loạn chức năng : điều nhiệt, hô hấp, tuần hoàn, thăng bằng... Thoạt đầu thân nhiệt tăng (sớm và nhanh) gây phản xạ thải nhiệt (dãn mạch, toát mồ hôi), đồng thời các triệu chứng thần kinh cũng đến sớm (so với say nóng) nạn nhân có cảm giác mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn, ù tai, hoa mắt, vã nhiều mồ hôi, tim đập nhanh và yếu, hô hấp nông hoặc hổn hển, thân nhiệt tăng cao. Nếu kèm cả say nóng thì dấu hiệu mất muối và mất nước cũng nổi bật. Cứu chữa, không chỉ hạ thân nhiệt, mà còn phải khắc phục các biểu hiện thần kinh liên quan đến các chức năng tim mạch và hô hấp và nhiều chức năng khác.

http://tieulun.hopto.org

3. THAY ĐỔI CHỦ ĐỘNG THÂN NHIỆT : SỐT

3.1. ĐỊNH NGHĨA .

Sốt là trạng thái cơ thể chủ động tăng thân nhiệt do trung tâm điều hòa nhiệt bị tác dụng bởi các nhân tố gọi là chất gây sốt, đưa đến kết quả tăng sản nhiệt kết hợp với giảm thải nhiệt.

Sốt có thể gặp trong nhiễm khuẩn, ung thư, hủy hoại mô, hủy hoại bạch cầu..., với tiêu chuẩn là tăng sản nhiệt đồng thời với hạn chế mất nhiệt. Nhưng sốt khác với nhiễm nóng và với các tăng thân nhiệt khác như ưu năng giáp và tiêm dinitrophenol, thời kỳ rụng trứng... Các trường hợp này không có giảm thải nhiệt chủ động. Ví dụ, dinitrophenol có tác dụng ngăn tích luỹ năng lượng vào ATP (mà chỉ thành nhiệt) do vậy gây tăng tạo nhiệt trong cơ thể; nhưng hoá chất này không có khả năng gây hạn chế mất nhiệt nên thân nhiệt ở con vật thí nghiệm chỉ tăng rất ít, dù số nhiệt tạo ra không kém một cơn sốt. Cũng tương tự khi tiêm liều cao thyroxin cho động vật thí nghiệm. Ví dụ khác : cơ thể không nhiễm nóng ở môi trường lạnh nhưng lại có thể sốt cao ở môi trường này.

3.2. CHẤT GÂY SỐT (PYROGENE):

Gồm hai loại : *ngoại sinh* và *nội sinh* trong đó chất gây sốt ngoại sinh từ ngoài vào cơ thể (thường có nguồn gốc vi khuẩn) kích thích đại thực bào sinh ra các chất gây sốt nội sinh. Mặt khác, chất nội sinh còn có thể sinh ra không liên quan đến chất ngoại sinh (ví dụ, sốt trong ung thư và trong hủy hoại mô : nhiễm xạ, dập nát mô vô khuẩn, tiêm dung dịch muối ưu trương vào mô, tiêu cục máu lớn...).

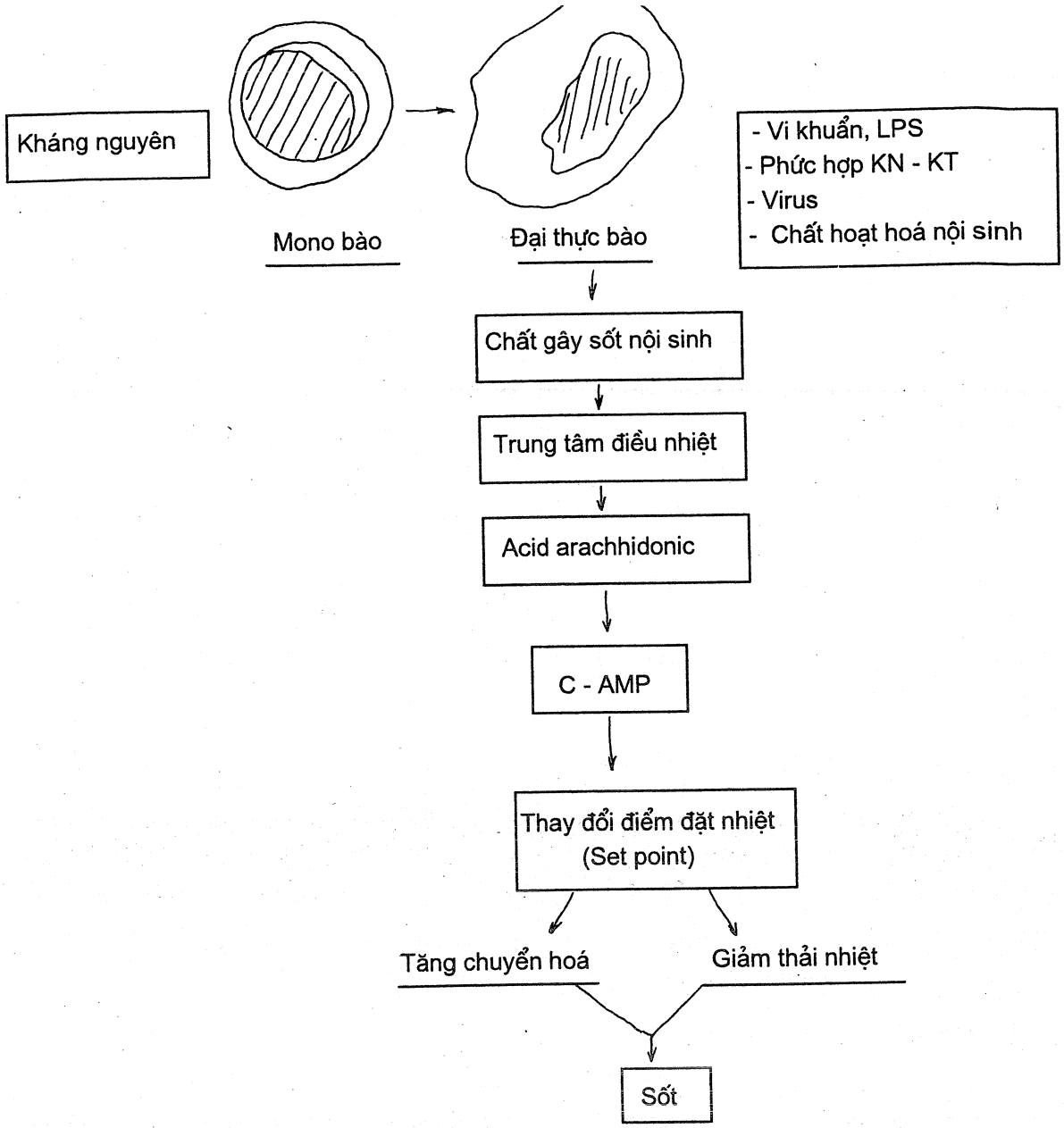
3.2.1. Chất gây sốt ngoại sinh

Được biết rõ nhất là các sản phẩm của vi khuẩn (nội độc tố : lipopolysacarid LPS, ngoại độc tố); ví dụ chất pyrexin chiết từ vỏ Salmonella Abortus Equi với lượng rất nhỏ (0,003 microgram cho 1kg cơ thể) có khả năng gây sốt rất mạnh và kéo dài hàng giờ. Ngoài ra, còn sản phẩm của virus, nấm, ký sinh vật sốt rét, tế bào u, phức hợp miễn dịch.... Cơ thể có hiện tượng "quen thuốc" với chất gây sốt ngoại sinh : nghĩa là càng dùng lâu càng phải tăng liều lượng.

3.2.2. Chất gây sốt nội sinh

Các chất ngoại sinh phải thông qua chất gây sốt nội sinh mới có tác dụng. Nay đã tìm ra và đã biết công thức hoá học cũng như cách tác dụng của một số chất. Đó là các cytokin do bạch cầu (chủ yếu đại thực bào) sinh ra (hàng đầu là IL-1, IL-6, TNF-α) thông qua prostaglandin E_2 tác động lên thụ thể ở trung tâm điều nhiệt gây ra sốt. Nay đã biết rõ một trong cơ chế giảm sốt của aspirin là nó ức chế sự sản xuất prostaglandin E_2.

http://tieulun.hopto.org



Các khâu chủ yếu của quá trình chất gây sốt làm tăng thân nhiệt

3.3. CÁC GIAI ĐOẠN CỦA QUÁ TRÌNH SỐT

Có thể chia quá trình sốt làm 3 giai đoạn người ta quen gọi là *sốt tăng, sốt đứng* và *sốt lui*. Trong từng giai đoạn có sự thay đổi sản nhiệt và thải nhiệt khác nhau, nhưng diễn biến nối tiếp nhau tạo thành một cơn sốt đặc trưng cho từng bệnh nhất định.

3.3.1. Giai đoạn tăng thân nhiệt *(sốt tăng)*

-Trong giai đoạn này, sản nhiệt (SN) tăng và thải nhiệt (TN) giảm làm mất cân bằng nhiệt (SN/TN >1). Cơ thể phản ứng giống như bị nhiễm lạnh giai đoạn đầu, hoặc giống như động vật bị ngủ đông nhân tạo được đánh thức khi thân nhiệt còn thấp.

http://tieulun.hopto.org

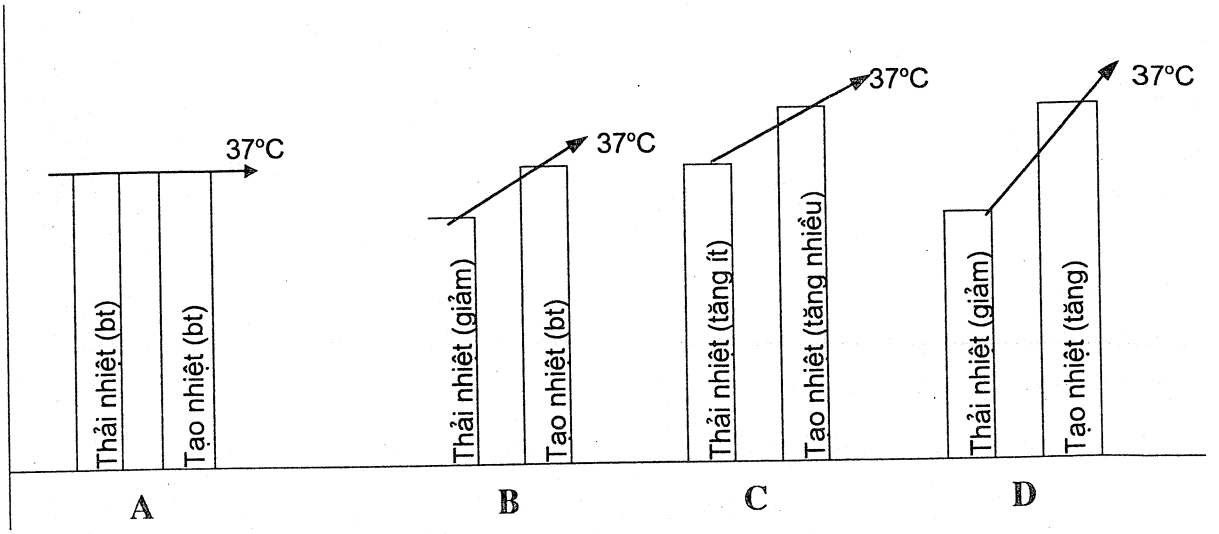
- Biểu hiện của phản ứng tăng thân nhiệt là sởn gai ốc, tăng chuyển hoá và tăng chức năng hô hấp, tuần hoàn, mức hấp thu oxy có thể tăng gấp 3 hay 4 lần bình thường nói lên tốc độ sinh nhiệt đồng thời có phản ứng giảm thải nhiệt, gồm co mạch dưới da (da nhợt, giảm tiết mồ hôi), tìm tư thế phù hợp, đòi đắp chăn... Trường hợp chất gây sốt có tác dụng mạnh, ta thấy có cả rùng mình, ớn lạnh, run cơ, khiến thân nhiệt tăng rất nhanh. Giai đoạn này, sử dụng các thuốc hạ nhiệt hầu như không có tác dụng, chườm lạnh cũng ít hiệu quả có khi còn làm mất thêm năng lượng của cơ thể. Thí nghiệm : tiêm IL1 liều 1-10 *ng/kg* gây sốt 39^0, chậm, không rét run; nhưng liều 100 *ng/kg* thì gây sốt nhanh, có rét run.

3.3.2. Giai đoạn thân nhiệt ổn định ở mức cao (sốt đứng)

- Giai đoạn này sản nhiệt không tăng hơn nhưng thải nhiệt bắt đầu tăng lên (mạch da dãn rộng) đạt mức cân bằng với tạo nhiệt (SN/TN = 1) và đều ở mức cao. Tuy nhiên, chưa có mồ hôi. Tùy theo số lượng, hoạt tính của chất gây sốt, trạng thái và tuổi của người bệnh mà thân nhiệt chỉ tăng ít : sốt nhẹ (38°C), hoặc tăng nhiều : sốt vừa (38 - 39°C), sốt cao và rất cao (39 - 41°C). Thân nhiệt trong sốt có thể ổn định (sốt liên tục) hoặc thay đổi (sốt giao động), thậm chí tạm về bình thường (sốt cách quãng : cơn sốt cách nhau một hay vài ngày). Tất cả phụ thuộc vào loại vi khuẩn với chất gây sốt đặc trưng của mỗi loại.

- *Biểu hiện*: da từ tái trở nên đỏ, nóng nhưng khô (không mồ hôi); thân nhiệt ngoại vi tăng do mạch ngoại biên bắt đầu dãn (giúp thải nhiệt); hô hấp, tuần hoàn và sự hấp thu oxy đều giảm so với giai đoạn đầu nhưng vẫn ở mức cao gấp 1,5 hay 2 lần so với bình thường, thân nhiệt vẫn duy trì ở mức cao. Lúc này có thể làm tăng thải nhiệt (chườm lạnh), hoặc dùng thuốc hạ nhiệt để hạn chế nếu thân nhiệt đe dọa quá cao. Giai đoạn này, cơ thể phản ứng với nhiệt độ môi trường giống như người bình thường (giữ được cân bằng giữa tạo và thải nhiệt); ví dụ, trung tâm điều nhiệt vẫn phản ứng tăng tạo nhiệt (bằng run cơ) nếu đặt cơ thể sốt vào môi trường lạnh; và vã mồ hôi nếu đặt nó vào môi trường nóng.

http://tieulun.hopto.org



A. Ở người bình thường, quá trình tạo nhiệt và thải nhiệt tương đương nhau, thân nhiệt tương đối ổn định.

B, C. Nhiễm nóng: Khi thải nhiệt không đáp ứng được mức nhiệt sinh ra, có thể tạo nhiệt bình thường nhưng thải nhiệt kém (B) hoặc thải nhiệt tăng vẫn không đáp ứng được mức tăng tạo nhiệt (C) (Thân nhiệt tăng thụ động - thứ phát).

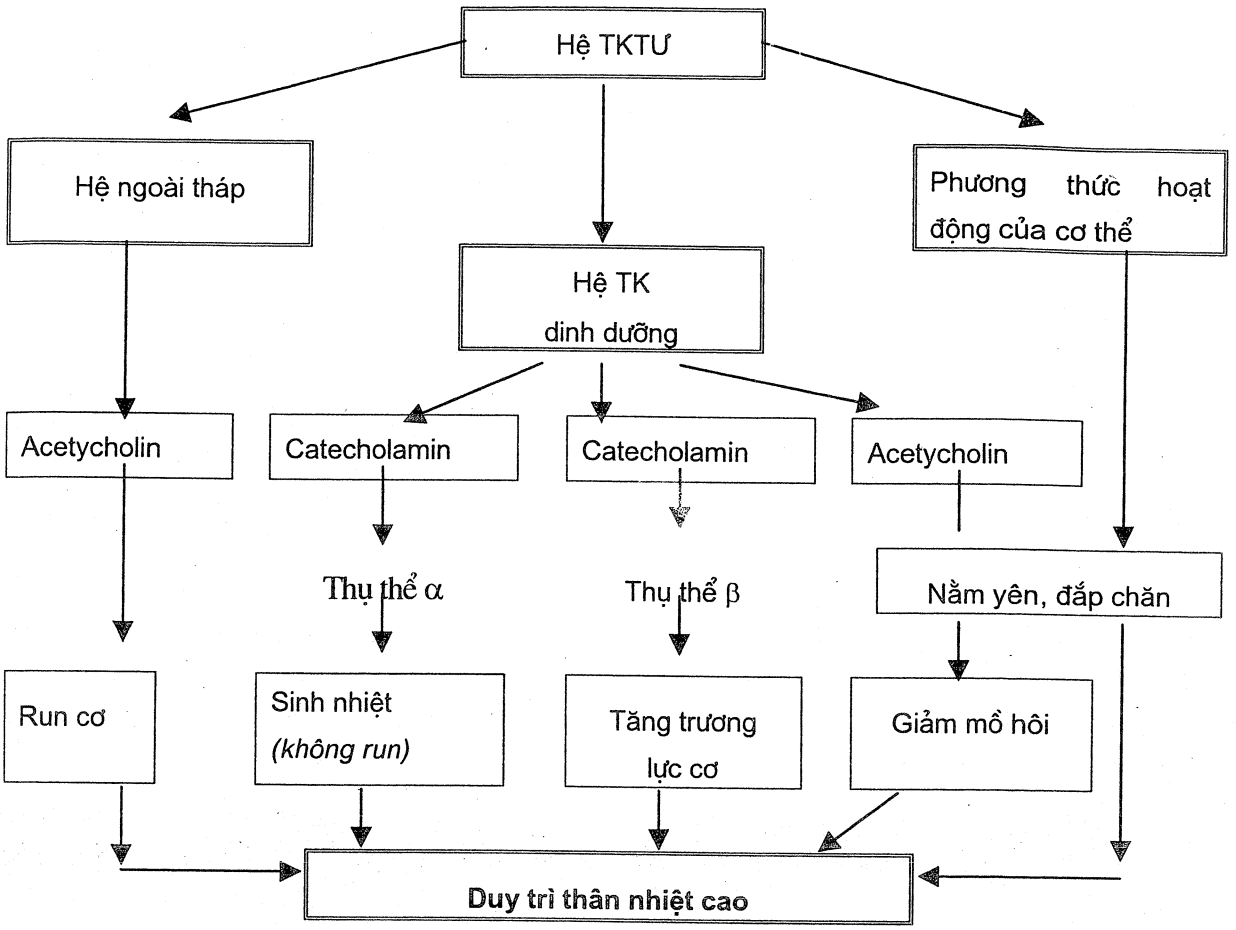
D. Sốt: Cơ thể chủ động tăng tạo nhiệt (dù không hoạt động cơ bắp) đồng thời chủ động giảm thải nhiệt. Thân nhiệt tăng chủ động (nguyên phát).

3.3.3. Giai đoạn thân nhiệt trở về bình thường (sốt lui)

- *Sản nhiệt* : Ở giai đoạn này bị ức chế dần để trở về bình thường và thải nhiệt tăng rõ (SN/TN < 1). Thân nhiệt trở về bình thường.

- *Biểu hiện* : Giảm tạo nhiệt và tăng thải nhiệt; như vậy, giai đoạn này cơ thể phản ứng giống như nhiễm nóng giai đoạn đầu. Có thể thấy sự hấp thu oxy và mức chuyển hoá trở về mức tối thiểu, có dãn mạch ngoại vi, vã mồ hôi, tăng tiết niệu (biến chứng : có thể tụt huyết áp, nếu gặp điều kiện thuận lợi, như đứng dậy đột ngột, vận cơ đột ngột; hoặc có thể giảm thân nhiệt nhanh và nhiễm lạnh nếu gặp các điều kiện thuận lợi, như gió lùa, tiếp xúc lạnh, tắm lạnh).

http://tieulun.hopto.org



Cơ chế duy trì thân nhiệt khi sốt

3.4. CƠ CHẾ SỐT, CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỐT

3.4.1. Sự điều chỉnh hoạt động trung tâm điều nhiệt

Chất gây sốt nội sinh làm thay đổi điểm đặt nhiệt (set point) của trung tâm khiến nó điều chỉnh thân nhiệt vượt 37^0C, nói khác nhiệt độ 37^0C được trung tâm coi là bị nhiễm lạnh, do vậy cơ thể phản ứng giống như bị nhiễm lạnh. Như vậy, trung tâm điều nhiệt trong sốt không "rối loạn" mà vẫn điều chỉnh được thân nhiệt và vẫn phản ứng đúng quy luật với sự thay đổi nhiệt độ của môi trường. Khi chất gây sốt hết tác dụng, điểm đặt thân nhiệt trở về mức 37^oC, cơ thể phản ứng giống như bị nhiễm nóng. Sốt quá cao, trung tâm mới bị rối loạn, mất khả năng điều chỉnh.

3.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sốt

- *Vai trò của vỏ não*. Thí nghiệm : trước khi gây sốt, nếu tiêm cafein, thì cơn sốt cao hơn bình thường nhưng nếu cho động vật uống bromua thì sốt nhẹ hơn. Như vậy mức độ sốt phụ thuộc vào mức hưng phấn của vỏ não, qua đó cũng phụ thuộc vào mức hưng phấn của hệ giao cảm.

http://tieulun.hopto.org

- *Vai trò tuổi*. Ở trẻ nhỏ, phản ứng sốt thường mạnh, dễ bị co giật vì thân nhiệt cao. Ngược lại, ở người già phản ứng sốt yếu không thể hiện được mức độ bệnh. Ở đây có vai trò của cường độ chuyển hoá.

- *Vai trò nội tiết*. Sốt ở người ưu năng giáp thường cao, giống như tiêm adrrenalin trước khi gây sốt thực nghiệm. Ngược lại, hormon vỏ thượng thận làm giảm cường độ sốt. Có sự liên quan với tình trạng chuyển hoá.

3.5. THAY ĐỔI CHUYỂN HOÁ TRONG SỐT

3.5.1. Thay đổi chuyển hóa năng lượng

Trong sốt, có tăng chuyển hóa và qua đó tăng tạo năng lượng để chi dùng cho các nhu cầu tăng sản nhiệt (không qua ATP) và tăng chức năng một số cơ quan (qua ATP). Tuy nhiên, mức tăng này không lớn. Một cơn sốt thực nghiệm 40^0C (dùng chất gây sốt tinh chế) chỉ làm tăng chuyển hoá cơ bản lên 10%. Tính ra cứ tăng thân nhiệt lên 1^0C mới làm tăng chuyển hoá lên 3-5%. Cơ chế chủ yếu tiết kiệm năng lượng trong sốt là giảm thải nhiệt (giai đoạn 1). Nhờ vậy cơ thể chỉ cần sản nhiệt gấp 2-3 lần trong vòng 10-20 phút là đủ tăng thân nhiệt lên 39°C hay 40^0C, sau đó mức tăng chuyển hoá chủ yếu để tăng chức năng cơ quan hơn là để duy trì thân nhiệt cao (giai đoạn 2).

Trên thực tế, khi nhiễm một số vi khuẩn, ngoài chất gây sốt còn có cả độc tố khiến cho sự chi dùng năng lượng (chống độc) tăng lên, đồng thời cảm giác chán ăn khiến dự trữ năng lượng của cơ thể hao hụt nhiều, nhất là khi sốt kéo dài (tuần, tháng) có thể gây suy mòn cơ thể. Bản thân các chất gây sốt nội sinh vốn là các cytokin, có tác dụng lớn trong miễn dịch (bảo vệ) nhưng ở nồng độ gây sốt chúng có một số tác hại, ví dụ chất TNF-α (tumor necrosis factor – có tác dụng làm hoại tử tế bào u), trước đây có tên *cachectin*, nghĩa là chất "gây suy mòn", vì nó là thủ phạm gây sốt đồng thời gây suy mòn cho bệnh nhân ung thư.

3.5.2. Thay đổi chuyển hóa glucid

Glucid là năng lượng chủ yếu sử dụng ở giai đoạn đầu của sốt (thương số hô hấp = 1,0). Có thể thấy gluocse-huyết tăng lên (đôi khi đến mức có glucose-niệu), dự trữ glycogen ở gan giảm đi và có thể cạn kiệt nếu sốt cao 40^0C và cơn sốt kéo dài trên 4 giờ. Lúc này, cơ thể tự tạo glucid từ protid (con đường tân tạo, ở gan). Trường hợp sốt cao và kéo dài có thể làm tăng acid lactic trong máu, nói lên sự chuyển hoá yếm khí của glucid (do nhu cầu lớn về năng lượng hoặc do không cung cấp đủ oxy (ví dụ, sốt do viêm phổi, thấp tim). Do vậy, trong một số trường hợp cần thiết, người ta khuyên bổ sung glucid cho cơ thể ngay trong cơn sốt (giảm tiêu hao protid và giảm nhiễm acid).

3.5.3. Rối loạn chuyển hóa lipid

Lipid luôn luôn bị huy động trong sốt, chủ yếu từ giai đoạn 2, nhất là khi nguồn glucid bắt đầu cạn (thương số hô hấp = 0,8). Có thể thấy nồng độ acid béo và

http://tieulun.hopto.org

triglycerid tăng trong máu. Chỉ khi sốt cao kéo dài, mới có rối loạn chuyển hoá lipid, đó là tăng nồng độ thể cetonic - chủ yếu do thiếu glucid - góp phần quan trọng gây nhiễm acid trong một số cơn sốt.

3.5.4. Rối loạn chuyển hóa protid

Tăng tạo kháng thể, bổ thể, bạch cầu, enzym ... làm cho sự huy động dự trữ protid tăng lên trong sốt là điều không tránh khỏi. Có thể thấy nồng độ urê tăng thêm 20-30% trong nước tiểu ở một cơn sốt thông thường. Ngoài ra, trong một số trường hợp sốt protid còn bị huy động vì độc tố, vì TNF và nhất là để trang trải nhu cầu năng lượng (khi nguồn glucid cạn kiệt). Đó là các cơ chế quan trọng gây suy mòn trong một số trường hợp sốt.

3.5.5. Thay đổi chuyển hóa muối nước và thăng bằng acid-base

- *Chuyển hóa muối nước* : ở giai đoạn đầu (thường ngắn) chưa thấy rõ sự thay đổi, có thể tăng mức lọc cầu thận do tăng lưu lượng tuần hoàn nhưng từ giai đoạn 2, hormon ADH của hậu yên và adosteron của thượng thận tăng tiết, gây giữ nước và giữ natri (ở thận và tuyến mồ hôi), nhưng có tăng bài tiết kali và phosphat. Có thể thấy da khô, lượng nước tiểu giảm rõ, nhưng đậm đặc, tỷ trọng cao. Tình trạng ưu trương trong cơ thể (do tích các sản phẩm chuyển hóa) và do mất nước qua hơi thở làm bệnh nhân khát (đòi uống). Ở giai đoạn 3 (sốt lui) ống thận và tuyến mồ hôi được giải phóng khỏi tác dụng của ADH và aldosteron nên có tăng bài tiết rất rõ nước tiểu, và mồ hôi, thân nhiệt trở về bình thường.

Trong sốt có nhiễm acid, có thể thấy tăng nồng độ acid lactic và thể cetonic, nhưng hầu hết ở mức còn bù. Chỉ một số trường hợp sốt có rối loạn chuyển hoá nặng mới có nhiễm acid rõ rệt đến mức cần xử lý.

3.6. THAY ĐỔI CHỨC NĂNG TRONG SỐT

Thân nhiệt cao, sự huy động một số tuyến nội tiết và độc tố của vi khuẩn làm thay đổi chức năng nhiều cơ quan trong cơn sốt. Tuy nhiên, trong đa số sốt sự thay đổi đó mang tính thích nghi và bảo vệ, hiếm khi đến mức rối loạn chức năng đòi hỏi xử lý.

3.6.1. Thay đổi chức năng thần kinh

Thí nghiệm gây cơn sốt trung bình (38-39^0) bằng chất gây sốt tinh khiết, người ta không gặp các triệu chứng thần kinh như: nhức đầu, chóng mặt chỉ thấy cảm giác buồn ngủ nói lên sự ức chế của vỏ não. Trường hợp thân nhiệt cao hơn, ảnh hưởng tới một số trung tâm làm xuất hiện các triệu chứng tương tự nhiễm nóng. Tuy nhiên, cùng một thân nhiệt, người sốt có các triệu chứng thần kinh nhẹ hơn và dễ chịu đựng hơn so với khi nhiễm nóng, trong đó người trưởng thành ít triệu chứng thần kinh và triệu chứng cũng nhẹ hơn so với trẻ nhỏ tuổi ví dụ, người lớn không co giật khi sốt 40^{0}C, nhưng trẻ hai tuổi có thể co giật ngay từ 39,5^{0}C.

http://tieulun.hopto.org

Trên thực tế, sốt do nhiễm khuẩn còn có cả vai trò của bản thân vi khuẩn (nhất là vai trò độc tố), do vậy cơn sốt bị biến dạng đi, tùy loại vi khuẩn. Sốt do thương hàn, phát ban và viêm não rất nhức đầu, xu hướng mê sảng; sốt trong bệnh cúm rất đau xương khớp và cơ bắp...

3.6.2. Thay đổi chức năng tuần hoàn

Sự dự trữ chức năng rất lớn của hệ tim mạch hoàn toàn đáp ứng được yêu cầu vận chuyển oxy và máu tưới cho các cơ quan trong sốt. Một cơn sốt 40 hay 41^{0}C chỉ làm tăng thêm 24 hay 30 nhịp tim (ngang lao động cơ bắp ở mức nhẹ). Tính ra cứ tăng 1^{0}C trong sốt làm nhịp tim tăng thêm 8-10 *nhịp/phút*. Có thể đo thấy lưu lượng tim tăng gấp 1,5 lần trong cơn sốt 39^{0}C, nhưng công suất của tim chỉ tăng 1,2 lần vì sức cản mạch giảm trong sốt. Huyết áp, theo lý thuyết tăng lên khi tim gắng sức nhưng trong sốt có dãn mạch ngoài da và nhiều nội tạng, do vậy huyết áp thực tế không tăng (trừ giai đoạn đầu, ngắn), hoặc còn hơi giảm, nhất là giai đoạn 3, khi cơ thể đào thải nhiều nước (làm giảm khối lượng tuần hoàn – có thể biến chứng tụt huyết áp nếu đứng dậy đột ngột). Bệnh nhân cao huyết áp rất ít biến chứng khi sốt, nhưng bệnh nhân suy tim thì tim có thể quá tải khi sốt cao. Chỉ khi sốt rất cao và kéo dài mới có rối loạn đáng kể cho tim, nhất là khi nhịp tim đã cao từ trước (ở bệnh nhân tim và ở trẻ nhỏ), cần xem xét trợ tim.

Trên thực tế, độc tố một số vi khuẩn có thể gây những rối loạn nhất định cho tim : độc tố thương hàn tác dụng trên hệ dẫn truyền ở tim làm cho nhịp tim chậm lại (sự phân ly mạch-nhiệt độ), rất nguy hiểm. Độc tố tinh hồng nhiệt và cúm có thể gây suy tim cấp....

3.6.3. Thay đổi hô hấp

Tăng thông khí trong sốt phù hợp với tăng nhu cầu oxy và nằm trong phạm vi khả năng thích nghi của hệ hô hấp. Ngoài cơ chế do thiếu oxy và tăng nồng độ CO_2 trong máu, tăng thông khí còn do xuất hiện các sản phẩm acid trong máu (nếu có rối loạn chuyển hoá đáng kể). Tuy nhiên, ngoài tác dụng giúp thải một số nhiệt, tăng thông khí ở nhiệt độ cao cũng góp phần làm mất một lượng nước đáng kể (khô miệng và mũi họng, khát). Sốt ở người có bệnh mạn tính ở phổi, hoặc sốt do bệnh phổi cấp tính (viêm thuỳ phổi, viêm phổi-phế quản...) bộ máy hô hấp có thể không đảm bảo được nhu cầu cung cấp oxy, nhất là nhu cầu thải CO_2, làm xuất hiện tím tái, khó thở; có thể phải hỗ trợ bằng thở oxy.

3.6.4. Rối loạn tiêu hóa

Hệ tiêu hoá giảm chức năng toàn bộ và giảm nặng hay nhẹ tùy mức tăng thân nhiệt trong sốt. Các dấu hiệu của rối loạn tiêu hóa thường đến sớm, như :

(1) Giảm tiết dịch tiêu hóa (nước bọt, dịch dạ dày, tụy, mật, ruột) gây đắng miệng, mất khẩu vị, chán ăn, khó tiêu.

(2) Giảm co bóp và giảm nhu động khiến lâu tiêu, đầy bụng

http://tieulun.hopto.org

(3) Giảm hấp thu. Táo bón dễ xuất hiện do giảm nhu động ruột và cơ thể thiếu nước. Tuy nhiên, với dự trữ của một cơ thể bình thường, không cần bù đắp năng lượng ngay khi đang có một cơn sốt kéo dài 6 giờ, trừ nhu cầu nước và trừ ở trẻ nhỏ. Trong hầu hết trường hợp, khi hết sốt, bệnh nhân mau chóng hồi phục chức năng tiêu hoá, tăng cảm giác ngon miệng. Trong quá khứ, đã có thời gian người ta dùng sốt nhân tạo để kích thích ăn uống cho người chán ăn. Trên thực tế, một số độc tố ung thư và vi khuẩn gây chán ăn kéo dài, kể cả khi đã hết hẳn sốt.

3.6.5. Thay đổi tiết niệu

Do những thay đổi nội tiết, tuần hoàn và sự xuất hiện các sản phẩm chuyển hóa trong sốt nên giai đoạn đầu của sốt có tạm tăng bài tiết nước tiểu (do tăng tuần hoàn qua thận và co mạch ngoại vi) nhưng ít ý nghĩa. Ở giai đoạn 2: có giảm rõ rệt bài tiết nước tiểu do tác dụng ADH trên ống thận Giai đoạn 3 : chức năng ống thận và tuyến mồ hôi phục hồi, có tăng bài tiết nước tiểu và vã nhiều mồ hôi. Bức tranh chung sẽ thay đổi nếu sốt do bệnh thận..

3.6.6. Thay đổi nội tiết

Nhiều tuyến nội tiết có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của sốt, giúp thực hiện ý nghiã đề kháng và bảo vệ của sốt trước các tác nhân có hại cho cơ thể như : thyroxin, adrenalin, noradrenalin làm tăng chuyển hóa, tăng thân nhiệt đặc biệt chuyển hóa glucid. Aldosteron và ADH làm tăng giữ nước và muối. Cortison và ACTH có vai trò chống viêm và dị ứng, được sử dụng trong quá khứ để điều trị các bệnh như hen, viêm khớp, viêm thận dị ứng ...

3.6.7. Tăng chức năng gan

Trong sốt, chuyển hóa tại gan tăng rõ rệt như tăng chuyển hóa năng lượng (huy động glucid vào máu, xử lý acid béo, tân tạo glucose), tăng chức phận tổng hợp protein (enzym cho phản ứng chống độc, yếu tố đông máu, C3)...

3.6.8. Tăng chức phận miễn dịch

Sốt làm xuất hiện các yếu tố sinh sản tế bào thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính) kể cả các cơn sốt không do nhiễm khuẩn. Khả năng thực bào tăng rõ rệt trong sốt, thông qua nhiệt độ cao và sự sản xuất các yếu tố kích thích thực bào (bổ thể, kháng thể).

3.7. Ý NGHĨA CỦA SỐT

*Sốt xuất hiện trong quá tr*ình tiến hoá của giới động vật : Chỉ động vật ổn nhiệt mới có sốt. Sự phát triển cao của trung tâm điều nhiệt giúp động vật có khả năng hạn chế thải nhiệt (tiết kiêmj nhiệt). Khi thử tiêm chất gây sốt cho động vật cấp thấp (bò sát), cơ thể chúng tăng tạo nhiệt rõ ràng nhưng không sốt vì chúng không có các biện pháp hạn chế thải nhiệt. Nếu đặt chúng vào môi trường nóng (giúp) hạn chế thải nhiệt), cũng thấy thân nhiệt chúng cao hơn nhiệt độ môi trường.

http://tieulun.hopto.org

3.7.1. Ý nghĩa bảo vệ

Sốt là phản ứng thích ứng toàn thân mang tính chất bảo vệ : Nó hạn chế được quá trình nhiễm khuẩn (tác nhân phổ biến gây sốt) vì khi sốt có tăng số lượng và chất lượng bạch cầu, tăng khả năng sản xuất kháng thể, bổ thể, tăng khả năng chống độc và khử độc của gan, tăng chuyển hóa ... Chất gây sốt ngoại sinh có thể có hại nhưng bản thân các chất gây sốt nội sinh là các cytokin đã được biết rõ có vai trò sinh học quan trọng trong miễn dịch, như IL1, TNF, prostaglandin.

Trên thực nghiệm cho thấy diễn biến của bệnh xấu đi nếu như làm giảm phản ứng sốt bằng thuốc hạ nhiệt. Ngược lại, nếu tiêm cho con vật chất gây sốt rồi mới gây nhiễm khuẩn thì diễn biến của bệnh lại nhẹ hơn và đôi khi không gây được bệnh.

Trên thực tế lâm sàng, người già bị viêm phổi thì sốt nhẹ hơn hoặc không sốt nhưng diễn biến bệnh và tiên lượng đều xấu. Bệnh nhân bị sốt hồi qui nếu dùng thuốc hạ nhiệt thì lượng xoắn khuẩn tăng lên trong máu. Ở nhiệt độ 40^0C khả năng nhân lên của virut giảm hoặc sự nhậy cảm của vi khuẩn lao đối với streptomycin tăng hơn ở nhiệt độ 37^0C. Trong tiêm chủng nếu dùng thuốc hạ nhiệt thì khả năng tạo kháng thể giảm.

3.7.2. Ý nghĩa xấu

Các cơ quan hoàn toàn có khả năng thích nghi với sự tăng chức năng trong sốt. Chỉ khi sốt cao và kéo dài, hoặc sốt ở những cơ thể suy yếu, giảm dự trữ mới dễ gây rối loạn chuyển hóa, rối loạn các chức phận cơ quan, cạn kiệt dự trữ, gây nhiều hậu quả xấu như suy kiệt, nhiễm độc thần kinh, suy tim và co giật ở trẻ nhỏ ...

3.7.3. Thái độ

- Duy trì một phản ứng bảo vệ tự nhiên của cơ thể; không hạ nhiệt vô nguyên tắc nếu sốt không tỏ ra nguy hiểm và gây các hậu quả lớn đối với diễn biến và tiên lượng bệnh.

- Giúp cơ thể chịu đựng được các hậu quả xấu của sốt (nếu xuất hiện) và khắc phục hậu quả hơn là cắt sốt (bù nước, trợ tim, bổ sung vitamin...).

- Chỉ can thiệp hạ sốt nếu có hậu quả lớn, quá sức chịu đựng của cơ thể. Kỷ nguyên kháng sinh giúp thầy thuốc xử lý bệnh nhiễm khuẩn dễ dàng hơn trước, nhưng cũng làm họ kém hiểu biết bệnh sinh của sốt để xử lý sốt.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH TẠO MÁU

Mục tiêu

1.Nhắc lại khái niệm và định nghĩa thiếu máu.

2. Trình bày xếp loại thiếu máu, nói cơ chế, đặc điểm, biểu hiện của mỗi loại.

3. Nêu những biện pháp thích nghi của cơ thể khi thiếu máu.

4. Trình bày những cơ chế tăng giảm các loại bạch cầu máu.

5. Trình bày bệnh lucose: nguyên nhân, cách xếp loại và gọi tên.

6. Trình bày các nguyên nhân và hậu quả của suy tủy.

7. Nói lại cơ chế và hậu quả các trạng thái tăng đông và giảm đông.

8. Nói lại những rối loạn tiểu cầu về lượng và chất.

Phần 1. Đại cương

1. NHẮC LẠI VỀ TẠO MÁU

Mọi tế bào máu đều bắt nguồn từ một tế bào thủy tổ ở tủy xương. Từ đó 2 dòng lớn được tạo ra.

1.1. DÒNG HỒNG CẦU:

Là dòng tế bào sinh ra hồng cầu

1.2. DÒNG BẠCH CẦU:

Gồm nhiều loại.

1.2.1. Dòng tủy

Gọi như vậy vì trong tủy xương có một loại tế chiếm đa số, được nhận cái tên "tủy bào" (myelocyt), từ đó tiền thân của nó được gọi là tiền tủy bào (promyelocyt) và nguyên tủy bào (myeloblast) ; còn hậu duệ của nó có tên hậu tủy bào (metamyelocyt), rồi bạch cầu nhân hình que (đũa) và cuối cùng thì ở bào tương xuất hiện các hạt nên có tên bạch cầu (có) hạt ra máu ngoại vi. Dựa vào sự bắt màu của các hạt với thuốc nhuộm, dòng tủy được tách thành 3 nhánh : bạch cầu (hạt) ưa kiềm (base), ưa toan (acid) và trung tính.

1.2.2. Dòng bạch cầu không hạt, gồm 2 nhóm nay coi là 2 dòng riêng:

- Lympho bào

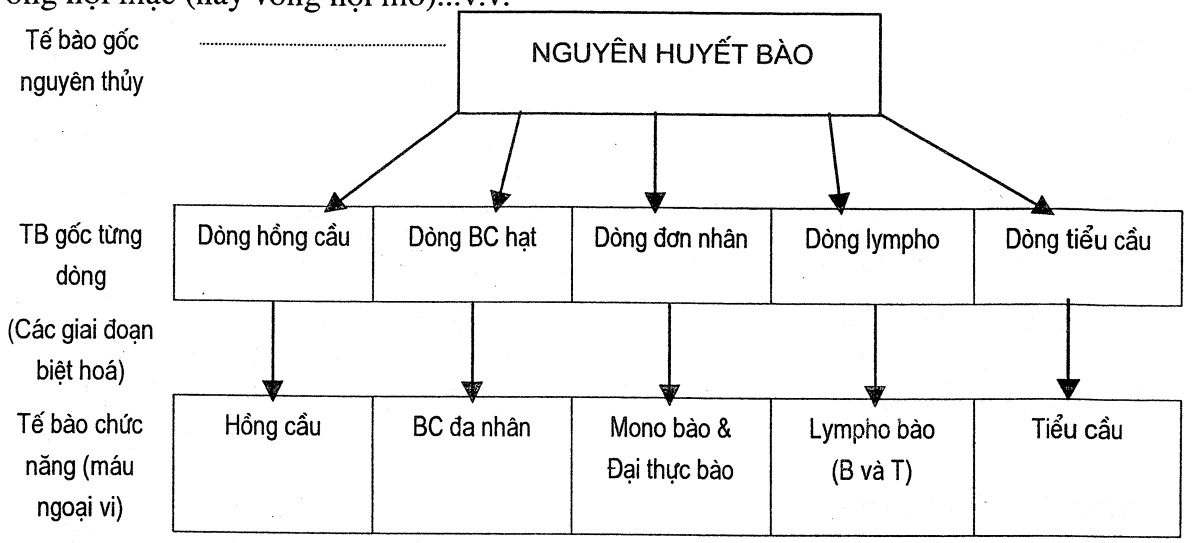
- Mono bào và đại thực bào

Trong nhiều trường hợp, một số tác giả vẫn gộp chúng lại và gọi chung là dòng tế bào "đơn nhân".

http://tieulun.hopto.org

1.3. TIỂU CẦU

Trong quá trình phát triển cá thể, một số dòng tế bào đã di cư một phần hay toàn bộ khỏi tủy xương để tạo ra các mô riêng ở ngoài tủy : mô bạch huyết, mô liên võng nội mạc (hay võng nội mô)...v.v.



Sơ đồ tạo huyết (sơ bộ)

2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM TẠO MÁU (đọc thêm)

2.1. HỆ THỐNG TẾ BÀO GỐC TRONG TẠO HUYẾT

Ngày nay, các huyết bào có tên sinh học khác với tên gọi trước đây về huyết học.

2.1.1. Cao nhất là loại tế bào gốc nguyên thủy (stem cell)

Có khả năng sinh ra tế bào gốc của mọi dòng huyết bào khác, do vậy được gọi là tế bào gốc toàn năng hay vạn năng (multipotential stem cell). Thực tế, nó trực tiếp sinh ra 2 loại tế bào gốc cấp dưới nó nhưng về tên gọi thì đó là các "đơn vị tạo dòng" (colony-forming unit, viết tắt : CFU). Đây là 2 loại tế bào gốc, mà mỗi loại khai sinh trực tiếp một số (hai hoặc ba) dòng huyết bào cụ thể do vậy còn có tên khác là tế bào gốc đa năng (pluripotential stem cell).

2.1.2. CFU đa năng

Là hậu duệ trực tiếp của tế bào gốc toàn năng. Gồm hai loại, mỗi loại là tiền bối của một số dòng huyết bào đơn năng :

- CFU-GEMM : là gốc để sinh ra gốc của các dòng bạch cầu hạt (viết tắt G), hồng cầu (E), tiểu cầu (Meg) và mono bào (M).

- CFU-L : là gốc của gốc các dòng lympho bào (B, T, NK).

2.1.3. Tế bào gốc đơn năng (unipotential)

Là stem cell của từng dòng huyết bào riêng lẻ, ví dụ CFU-E, CFU-G... Hoặc nói đúng hơn, chúng chỉ là các stem cell "được uỷ nhiệm" (committed stem cell),

http://tieulun.hopto.org

nghĩa là không còn khả năng tự sao chép bản thân mà chỉ còn khả năng sinh ra 2 tế bào con (đều biệt hoá hơn, so với mẹ). Cho đến bước cuối cùng thì mức độ biệt hoá (chín) đủ để các tế bào "cháu, chắt" thực thi nhiệm vụ và được đưa vào máu ngoại vi, đồng thời không còn khả năng phân bào nữa.

Đến nay, người ta thừa nhận trong tủy xương tồn tại nhiều loại và nhiều cấp tế bào gốc, tạo thành một hệ thống thứ bậc (hierarchy) cao thấp khác nhau.

2.2. SỰ PHÂN BÀO BẤT ĐỐI XỨNG

Tế bào gốc phải có hai khả năng :

- *Tự tái hiện (tự sao)* : tạo ra tế bào "con" giống hệt "mẹ", nghĩa là vẫn có khả năng phân bào mạnh, đây là sự duy trì đặc tính tự sinh sản.

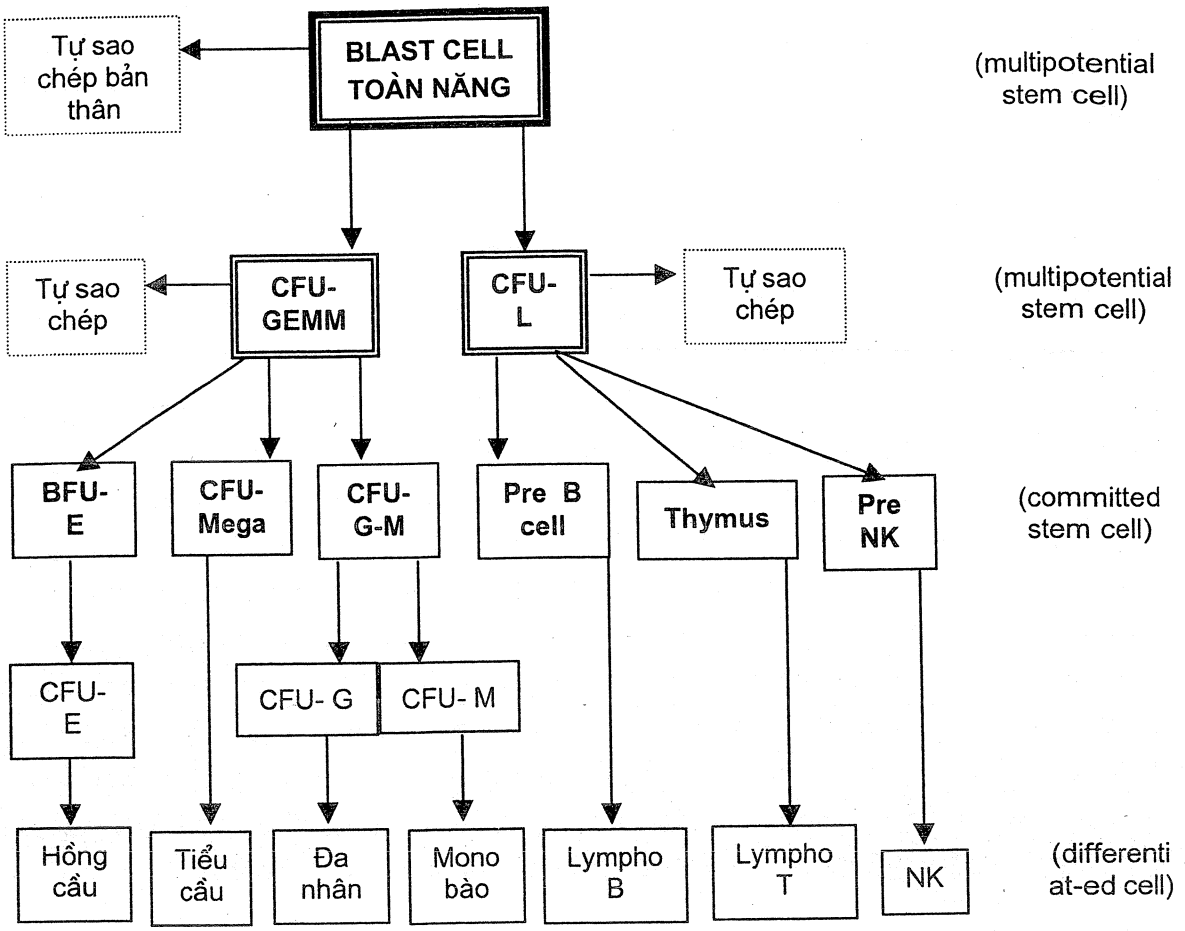
- *Biệt hoá* : để ra máu ngoại vi thực hiện chức năng được phân công.

Khi tế bào gốc phân bào thì một số tế bào "con" là tự sao, một số khác sẽ biệt hoá. Người ta gọi đây là sự phân bào không đối xứng (asymmetric). Tỷ lệ giữa tự sao và biệt hoá phải được điều hoà thường xuyên, nếu quá trình tự sao chép quá mạnh mẽ, thì số lượng tế bào biệt hoá sẽ tụt xuống tới mức đe dọa cuộc sống toàn cơ thể. Ngược lại, nếu quá nhiều stem cell đi vào con đường biệt hoá thì tủy xương sẽ cạn kiệt các tế bào gốc. Hai yếu tố điều hoà quan trọng là erythropoietin (do thận tiết ra) để đảm bảo số lượng các tế bào biệt hoá tồn tại ở máu ngoại vi, và của IL-3 (một interleukin do lympho bào T tiết ra) để duy trì số lượng các tế bào gốc.

2.3. TÍNH BẤT TỬ

- Chỉ tế bào gốc toàn năng (multipotential) ở tủy rất thấp (tính bằng ngàn). Bởi vậy, hầu như không gặp nó ở các tiêu bản tủy xương, vì nó lẫn trong gần trăm tỷ tế bào đủ loại (của trên dưới 1000 g tủy xương). Tuy nhiên, có thể bắt gặp nó trong thí nghiệm nuôi cấy tủy vì sức sống và khả năng tự duy trì của nó rất mãnh liệt. Khi tủy nuôi cấy được 16 ngày, các thế hệ CFU đều chết, chỉ để lại các hậu duệ là các loại tế bào trưởng thành, như đại thực bào, megacarryocyt, bạch cầu hạt..., rốt cuộc các tế bào này rồi cũng sẽ chết khi hết tuổi thọ. Lúc đó chỉ còn lại một nhóm tế bào rất non (blast), "bất tử", di chuyển được, có khả năng tự tái hiện bản thân (chu kỳ 15 giờ) và ít lâu sau lại sinh được CFU-GEMM là hậu duệ của nó. Đó chính là tế bào gốc toàn năng. Một thí nghiệm khác : chuột 15 - 20 g bị chiếu xạ một liều gây chết (lethal dose) để hủy toàn bộ tủy xương, nhưng sẽ được cứu thoát nếu truyền cho chuột một lượng rất nhỏ (10 - 50) tế bào loại này. Với người, một nghiên cứu (1986) cho thấy chỉ cần vài ngàn tế bào này là đủ duy trì sự tạo huyết bình thường của tủy. Thực tế, tủy xương người trẻ có hàng chục ngàn tế bào gốc toàn năng nhưng càng ngày càng giảm khi về già, đến mức có một thể bệnh gọi là suy tủy do già.

http://tieulun.hopto.org



Sơ đồ tạo huyết (chi tiết)

- Số lượng *tế bào gốc đa năng* (CFU-GEMM) thì nhiều gấp bội, nhưng khả năng tự sao chép thì kém rõ rệt. Một mình chúng không thể đảm bảo sự tạo huyết lâu dài ở tủy xương, nếu vắng mặt các tế bào gốc loại toàn năng.

- Dưới đó các tế bào gốc đơn năng của từng dòng huyết bào (bạch cầu hạt, hồng cầu, tiểu cầu...) lại càng lũy tiến hơn về số lượng nhưng chúng chỉ còn khả năng sinh sản để biệt hoá mà không còn khả năng sinh sản tự sao chép. Một tế bào CFU-E sau một tuần lễ có các thế hệ con cháu phát triển thành 1 triệu hồng cầu trưởng thành. Tuy nhiên, để kịp bù lại số lượng khổng lồ các tế bào chết đi ở máu ngoại vi, các CFU không thích nghi bằng tự tăng về lượng, mà bằng tốc độ phân bào. Điều này càng rõ khi tìm hiểu sự sinh sản hồng cầu.

Phần 2. Sinh lý bệnh tạo hồng cầu

Tạo hồng cầu được gọi là bệnh lý khi nó quá tăng hay quá giảm để đưa đến hai hậu quả chính :

- Giảm sinh hồng cầu, tức *thiếu máu*
- Tăng sinh hồng cầu : tăng sinh về lượng hoặc tăng sinh ác tính hoá.

Để dễ tìm hiểu, cần nhắc lại một số liên quan về tạo hồng cầu sinh lý.

http://tieulun.hopto.org

1. NHẮC LẠI VỀ TẠO HỒNG CẦU SINH LÝ

1.1 DÒNG HỒNG CẦU

1.1.1. Tên gọi các tế bào dòng hồng cầu

Tên gọi cũ, dựa vào hình thái tế bào, nay vẫn còn dùng phổ biến trong xét nghiệm, gồm có :

- Tiền nguyên hồng cầu (proerythroblaste),
- Nguyên hồng cầu ưa base (basophil erythroblaste),
- Nguyên hồng cầu đa sắc (polychromatophil),
- Nguyên hồng cầu bình sắc (normochrome/orthochrome),
- Hồng cầu lưới (reticulocyte),
- Hồng cầu trưởng thành (mature erythrocyte).

Theo quy ước của tế bào học, một tế bào non được gắn đuôi -blaste, sau khi biệt hoá để thành dạng "chín" hơn thì có đuôi -cyte. Dạng blast có khả năng phân bào, còn dạng cyte thì chỉ còn khả năng biệt hoá. Theo danh mục trên, chỉ có proerythroblast có khả năng phân bào : nó do các CFU-E và BFU-E sinh ra. Có ý kiến cho rằng nó chính là BFU-E.

1.1.2. Khái niệm về erythron

Đó là toàn bộ các tế bào thuộc dòng hồng cầu, cả trong tủy và trong máu, cùng với các thông số chủ yếu về chúng. Khái niệm này cho phép coi dòng hồng cầu là một đơn vị mô, cơ quan hay hệ thống có khả năng tự điều hoà sự sinh sản và hoạt động chức năng.

Với dòng hồng cầu thì CFU-E, BFU là tên gọi sinh học, trong đó BFU-E (Burst Forming Unit), một tên gọi nói lên tốc độ sinh sản "bùng nổ" của nó. Còn tên gọi truyền thống ghi trong xét nghiệm tủy đồ là proerythroblast. Đó là tên quốc tế, có thể dịch ra tiếng Việt là tiền nguyên hồng cầu.

http://tieulun.hopto.org

Erythron người bình thường (nam, cân nặng tiêu chuẩn : 75 kg)

Loại tế bào	Số lượng	Thể tích một tế bào (μ^3)	Tổng thể tích tế bào (ml)	Thời gian sinh sản (giờ)	Thời gian tồn tại (ngày)
Proerythroblast	10^{10}	900	9	12	05
Basophil erythroblast	4×10^{10}	450	18	20	0,8
Polychomatophil erythroblast	12×10^{10}	225	27	30	1,3
orthochromatic erythroblast	24×10^{10}	200	48	(không sinh sản)	2,0
(Cộng : các tế bào có nhân ở tủy)	40×10^{10}		108		
Hồng cầu lưới (ở tủy)	20×10^{10}	120	24		1,7
Hồng cầu lưới (ở máu)	15×10^{10}	110	17		1,3
Hồng cầu chín	24×10^{12}	95	2280		120
Cộng : các hồng cầu không nhân	$24,4 \times 10^{12}$		2300		

- Tiền nguyên hồng cầu (proerythroblast) là loại tế bào rất lớn, với thể tích tới 900 μ^3, nhưng tổng số các tế bào trong tủy xương chỉ có khoảng 10 tỷ (10^{10}). Do vậy tổng thể tích trong tủy của chúng tính ra là 9 ml (so với hàng ngàn millilit tế bào tủy và 2300 ml hồng cầu ở máu ngoại vi).

- Mỗi proerythroblast tồn tại 12 giờ để thực hiện 2 chu kỳ phân chia, tạo ra 4 tế bào erythroblast ưa kiềm. Gọi thế vì tế bào "con" vẫn là blast (vẫn còn khả năng phân bào), đồng thời bào tương có màu xanh (vì giàu ARN, rất ưa thuốc nhuộm kiềm). Thể tích mỗi tế bào "con" chỉ còn một nửa, là 450μ^3, do vậy, với tổng số 40 tỷ ($4x10^{10}$) chúng chiếm một thể tích là 18 ml. Sau khi tồn tại 20 giờ (hay 0,8 ngày), erythroblast ưa kiềm phân bào thành các erythroblast polychromatophil (đa sắc), vì ngoài màu xanh do ARN tạo ra, bào tương của tế bào này còn có màu hồng do hemoglobin đã bắt đầu được tổng hợp.

http://tieulun.hopto.org

- Tế bào có nhân cuối cùng của dòng hồng cầu trong tủy có tên là erythroblast orthochromatic hay normochromatic vì đã có gần đủ lượng hemoglobin cần thiết trong bào tương, Nó tồn tại hai ngày để loại bỏ nhân (không phân bào nữa) và trở thành hồng cầu lưới trong tủy xương.

CFU-E và hậu duệ sinh sản rất nhanh, so với các CFU của các dòng huyết bào khác. Cụ thể, một tế bào CFU-E có thể phân bào liên tiếp 6 lần để tạo ra 2^6 tế bào (tức là 64) BFU-E, rồi tất cả số BFU-E này đồng loạt phân bào 5 lần nữa (đồng thời biệt hoá dần) để thành (2^6 x 2^5 = 2^{11} =) 2048 hồng cầu lưới. Tất cả chỉ cần 6 giờ. Như vậy, chỉ cần 100 triệu (10^8) BFU-E (hoặc proerythroblasst) là đủ cân bằng với quá trình hủy hồng cầu, nhưng tủy xương lại có tới 10 tỷ (10^{10}) BFU-E / proerythroblasst (xem bảng trên).

1.1.3. Tốc độ sinh sản hồng cầu ở tủy

Nói chung, sự sinh sản huyết bào được xếp vào loại mạnh nhất cơ thể, và trước hết là sinh sản hồng cầu.

Một người tiêu chuẩn (75 kg) có trên 5 lít máu. Nếu hematocrit bình thường là 42 - 45% thì khối hồng cầu ở máu chiếm khoảng 2300 ml. Vì là tế bào có kích cỡ thuộc loại nhỏ nhất, nên khối hồng cầu này gồm tới 24 ngàn tỷ (hay 24 x 10^{12}) - tức là 1/3 hay 1/4 tổng số tế bào của toàn cơ thể. Tính ra, mỗi hồng cầu phục vụ nhu cầu oxy cho hai hay ba tế bào khác.

Bình thường, hồng cầu tồn tại trong máu 120 ngày, do vậy hàng ngày có khoảng 1/120 (tức 0,8%) số hồng cầu chết đi, tính ra là 200 tỷ (hay 2 x 10^{11}) tế bào. Kèm theo đó là 7g hemoglobin bị phân hủy, tức là gần 400 ngàn tỷ ($400x10^{12}$) phân tử trong mỗi giây đồng hồ. Những con số này cũng chính là tốc độ tái sinh sản hồng cầu và hemoglobin mà tủy xương phải thực hiện để bù đắp sự mất mát nhằm duy trì cân bằng trong tạo huyết.

1.1.4. Từ dạng -cyt, không còn tiềm năng trở lại dạng -blast

Tiềm năng này chỉ còn ở dòng lympho. Các lymphocyt khi tiếp xúc với kháng nguyên sẽ chuyển thành dạng blast, nhưng tính chất này không còn ở dòng hồng cầu và các dòng bạch cầu khác nữa. Trong quá trình biệt hoá để trưởng thành, hồng cầu (và các loại bạch cầu khác) đã được chương trình hóa để dần dần mất hẳn khả năng trở lại dạng blast, nếu một khi chúng đã biệt hoá thành dạng cyt. Cụ thể, trong quá trình tế bào "chín", nhân của nó bị đông đặc dần và mất khả năng phân chia. Từ đó, tế bào chỉ còn một con đường : nhích dần đến cái chết (suicidal maturation). Cũng chính nhờ vậy, tế bào đạt trình độ biệt hoá cao hơn về chức năng vận chuyển oxy.

Riêng hồng cầu của loài có vú (gồm cả người), nhân tế bào sau khi đông đặc và nhỏ đi đến tối thiểu, còn bị loại trừ hẳn ra khỏi tế bào, trở thành tế bào không nhân duy nhất trong cơ thể.

1.1.5. Mất nhân : bước tiến hoá của hồng cầu loài có vú

Động vật có vú gồm con người chiếm vị trí cao nhất trong quá trình tiến hoá sinh học. Sự mất nhân của hồng cầu loài có vú được coi là bước tiến hoá, tuy muộn nhưng rất quan trọng.

http://tieulun.hopto.org

Cụ thể, mất nhân, tế bào hồng cầu có các ưu thế sau :

- Trở thành nhỏ nhất và sống lâu nhất cơ thể (chỉ thua tế bào thần kinh)

- Mỗi tế bào nhẹ đi được 40 pg, nhờ vậy, mỗi ngày giảm tải cho tim (bơm máu) khoảng 3 tấn (nếu tính rằng mỗi ngày tim bơm ra 10 tấn máu)

- Ngoài ra, nhờ giảm hematocrit (làm máu giảm độ quánh) nên tim được giảm tải thêm hàng tấn nữa, mỗi ngày

- Từ hình bầu dục (với hai mặt bị cái nhân làm phồng lên), hồng cầu trở thành tế bào hình đĩa (với hai mặt lõm) và trở thành có kích thước nhỏ nhất trong các tế bào cơ thể (7μm đường kính) đồng thời từ chỗ cứng nhắc, nó trở thành mềm dẻo, dễ đàn hồi, để lách qua được các mạch có đường kính 4μm nằm trong khoảng khe các tế bào. Mặt khác tỷ lệ giữa diện tích bề mặt và trọng lượng tế bào (S/W) của hồng cầu tăng lên, giúp cho sự trao đổi khí (O_2, CO_2) dễ dàng

- Do mất nhân, hồng cầu không đủ các enzym cần thiết để sử dụng glucose theo con đường ái khí, do vậy không dùng vào số oxy mà nó phải vận chuyển.

Cái giá phải trả cho sự tiến hoá này là hồng cầu phải sinh sản bất đối xứng (asymmetric), ngoài ra còn hao hụt 5% hemoglobin mà lẽ ra nó có thể tổng hợp nốt nếu không bị mất nhân (gây thiếu một số enzym cần thiết).

1.1.6. Tổng hợp hemoglobin (Hb) trong hồng cầu

- *Về Hb*. Phân tử Hb người trưởng thành (HbA) là một dimer kép gồm hai chuỗi peptid α và β (α2,β2) nhưng khi cơ thể ở giai đoạn bào thai thì chuỗi β bị thay bằng chuỗi δ để tạo thành HbF. Đến nay, thành tựu sinh học phân tử đã cho biết rõ cấu trúc cấp I, II, III của từng chuỗi, cùng các gen tổng hợp chúng (ví dụ, gen α nằm ở cánh ngắn của nhiễm sắc thể 16, các gen khác nằm ở cánh ngắn của nhiễm sắc thể 11). Hb, ngoài chức năng vận chuyển oxy, còn góp phần duy trì cấu hình hồng cầu. Sai sót trong cấu trúc gen sinh ra những Hb bất thường, khiến hồng cầu thay đổi hình thái, đời sống ngắn lại, mà từ nhiều thập kỷ trước Pauling gọi là "bệnh phân tử".

Ngoài peptid, phải có thêm nhân hem và sắt để lắp ghép thành phân tử Hb hoàn chỉnh. Chính nhân hem với nguyên tử Fe++ ở trung tâm mới là nơi để oxy gắn vào, còn các chuỗi peptid đồ sộ chỉ là cái giá đỡ thích hợp. Trong bệnh lý, hiếm gặp những sai sót trong sản xuất nhân hem nhưng rất hay gặp những rắc rối do thiếu (hoặc thừa) sắt. Mọi phân tử muốn mang oxy đều phải có sắt, (như myoglobin và các enzym chuyển điện tử) nhưng hầu hết sắt của cơ thể tồn tại trong Hb. Mỗi gram Hb gắn được 1,34 ml oxy, vậy một lít máu với 150 hay 160 g hemoglobin mang được 200 ml oxy. Tuy nhiên, khi qua mao mạch các tế bào chỉ khai thác trung bình được 30%, do vậy mỗi phút tim cần bơm ra tối thiểu 5 lít mới đủ trang trải nhu cầu oxy lúc cơ thể nghỉ (250 ml oxy). Khi cơ thể thiếu oxy, nó đáp ứng chủ yếu bằng tăng lưu lượng tim, sau đó nếu thiếu oxy lâu hơn mới thích nghi bằng cách tăng sản xuất hồng cầu dưới sự kích thích của chất erythropoietin do thận sản xuất. Trong một số trường hợp bệnh lý, erythropoietin có thể gây ra tình trạng đa hồng cầu.

http://tieulun.hopto.org

1.1.7. Dự trữ, tái sử dụng sắt và vận chuyển sắt:

Mọi tế bào đều ít nhiều sử dụng và dự trữ sắt. Trong tế bào, sắt tham gia cấu trúc nhân hem cùng nhiều enzym và protein khác. Sắt chưa tham gia cấu trúc sẽ tạm được dự trữ trong tế bào bằng cách gắn vào chất ferritin. Đó là một protein có trọng lượng phân tử 440.000 cấu tạo từ 24 đơn vị có tên apoferritin. Mỗi phân tử ferritin gắn được 4500 nguyên tử sắt, nhưng bình thường nó chỉ gắn 2/3 số này. Tuy nhiên, số sắt dự trữ của các tế bào rất không đáng kể, còn gan, lách, tủy mới là nơi dự trữ sắt chủ yếu cho toàn cơ thể. Nếu các phân tử ferritin liên kết chặt với nhau thành dạng cận tinh thể thì có tên là hemosiderin, chứa trong các lysosom của tế bào.

- *Toàn bộ dự trữ sắt* của cơ thể (ở gan, lách, tủy) cũng chỉ khoảng 0,5g, trong khi đó sắt đang ở dạng đang sử dụng tới trên 3g và riêng hồng cầu chiếm giữ tới 2,5g. Do vậy, tái sử dụng sắt từ các hồng cầu chết sinh lý là cách tiết kiệm sắt quan trọng nhất; và cũng do vậy, mất máu gây lãng phí sắt lớn nhất. Số sắt do 18-20 ml hồng cầu chết hàng ngày (40 ml máu) giải phóng ra (khoảng 15-20 mg) được haptoglobin bắt giữ để khỏi bị thận thải ra và được sử dụng lại tới trên 90%. Điều này làm cho nhu cầu sắt hàng ngày cũng giảm tới trên 9/10 so với tính toán lý thuyết (chỉ còn 1mg). Nếu không có sự tái sử dụng trên thì không một nguồn thức ăn nào cung cấp đủ sắt cho con người.

- *Vận chuyển sắt :* Từ ruột (hấp thu), từ gan (huy động) hay từ tế bào liên võng (giải phóng và tái sử dụng), sắt đều phải gắn vào chất transferin để vận chuyển trong huyết tương. Đến nay, sự hiểu biết cấu trúc và chức năng transferin ở mức phân tử cũng đầy đủ như hiểu biết về Hb. Đó là một protein có 678 acid amin, phân tử lượng 79.550 (vừa đủ lớn để khỏi bị thận đào thải), có 2 vị trí mang được 2 nguyên tử sắt. Chỉ những tế bào có thụ thể cho transferin bám vào mới có cơ hội thu nhận sắt, trên thực tế đó là hầu hết tế bào đang lớn, trước nhất là các stem cell của dòng hồng cầu. Một biểu hiện của thiếu sắt là sự phân triển của dòng hồng cầu trong tủy dừng lại ở basophic erythroblast (nghèo Hb), trong khi đó gan sản xuất thêm transferrin để săn lùng sắt, làm cho nồng độ chất này tăng lên trong huyết thanh.

1.2. ĐIỀU HOÀ SẢN XUẤT HỒNG CẦU

Vitamin B_{12}, một yếu tố ngoại lai, không có vai trò điều hoà sự sinh sản hồng cầu nhưng là yếu tố kích thích phân bào, bằng cách làm tăng tốc độ sản xuất cho acid nhân. Thực chất, sự phân bào là phân chia ADN cho 2 tế bào con do vậy trước đó ADN của tế bào mẹ phải được nhân đôi dưới sự kích thích của vitamin B_{12}. Vì vậy, các stem cell nói chung và stem cell của hồng cầu nói riêng, cũng như bất cứ tế bào nào có tốc độ sinh sản nhanh, đều rất cần vitamin này.

Đúng nghĩa sự điều hoà sản xuất hồng cầu phải là các yếu tố nội tại, hoặc được sản xuất tại chỗ, hoặc sản xuất ở cơ quan khác theo đường thể dịch để đi tới tủy xương (do vậy, xếp vào hormon). Đó là IL-3 và erythropoietin.

http://tieulun.hopto.org

Nếu số hồng cầu ở máu giảm đi, IL-3 sẽ được lympho bào T sản xuất và có vai trò kích thích phân bào của CFU-E, BFU-E, tuy nhiên nó không đặc hiệu với riêng dòng hồng cầu, nên cũng tác dụng lên mọi CFU đa năng khác. Ngoài ra, tại thận có các cảm quan (sensor) đối với oxy. Nếu thiếu oxy tại thận, các tín hiệu sẽ truyền từ sensor tới tế bào nội mạc của mạch máu quanh ống thận và tại đây sẽ sản xuất ra erythropoietin đưa vào máu. Chỉ riêng các tế bào gốc dòng hồng cầu có thụ thể với erythropoietin, mới được hưởng sự kích thích biệt hoá của hormon này.

Do vậy khi thận thiếu oxy do thiếu máu thì cơ chế thích nghi này rất thích hợp, khi thiếu oxy do suy tim, suy hô hấp, hoặc do áp lực oxy giảm, thì cơ chế này lại gây đa hồng cầu, có khi có hại. Cơ chế được vận hành tối đa khi thiếu máu do tan huyết. Trường hợp này khối tủy có thể phát triển và lan ra nhiều xương khác nhau. Dùng sắt phóng xạ, người ta chụp hình và phát hiện khối lượng tủy xương có thể tăng gấp đôi trong bệnh hồng cầu hình liềm (bệnh có tan huyết dữ dội).

2. PHÂN LOẠI, CƠ CHẾ BỆNH SINH THIẾU MÁU

2.1. NHỮNG CÁCH PHÂN LOẠI CHỦ YẾU

Đã có nhiều cách phân loại thiếu máu, mỗi cách đều đem lại những lợi ích nhất định về nhận thức cũng như về thực tiễn.

Điểm lại, đến nay chúng ta có ba cách phân loại chủ yếu dưới đây:

2.1.1. Phân loại theo hình thái và màu sắc hồng cầu

Ngay khi biết nhuộm hồng cầu và quan sát nó dưới kính hiển vi, cách phân loại này đã ra đời. Người ta chia ra :

- Thiếu máu hồng cầu nhỏ
- Thiếu máu hồng cầu lớn
- Thiếu máu hồng cầu (kích thước) bình thường.

Kết hợp vào mỗi loại đó lại có hồng cầu nhược sắc, bình sắc hay ưu sắc. Đây là cách phân loại của labo, do vậy cần bổ sung cơ chế bệnh sinh cho mỗi loại thì mới đem lại những lợi ích thực tế.

2.1.2. Phân loại theo nguyên nhân thiếu máu

Rất nhiều nguyên nhân cụ thể đưa đến thiếu máu, nhưng người ta đã hệ thống lại để đưa ra cách phân loại sau :

- Thiếu máu do mất máu, gồm mất cấp tính và mất mạn tính
- Thiếu máu do tan máu
- Thiếu máu do thiếu nguyên liệu kiến tạo hồng cầu
- Thiếu máu do giảm chức năng bản thân tủy xương...

Cũng như trên, việc điều trị và tiên lượng theo nguyên nhân muốn có kết quả cũng đòi hỏi bổ sung cơ chế bệnh sinh của mỗi loại.

http://tieulun.hopto.org

2.1.3. Phân loại theo cơ chế bệnh sinh

Người ta đưa ra hai nhóm lớn :

- Thiếu máu do tủy xương *giảm sinh sản* hồng cầu, bao gồm :

(1) Những rối loạn ở bản thân tế bào gốc

(2) Tình trạng thiếu nguyên vật liệu (protein, sắt)

(3) Thiếu yếu tố kích thích...

- Thiếu máu *do tăng hủy hoại* hồng cầu tức là thiếu máu tan huyết gồm :

(1) Do *bản thân hồng cầu*

(2) Do một tác nhân *ngoài hồng cầu*

Mỗi loại trên lại chia ra : tan huyết trong lòng mạch hay trong hệ võng nội mô.

Ngoài ra, có thể có nhóm hỗn hợp : vừa tăng hủy, vừa giảm sinh hồng cầu.

Phân loại thiếu máu theo cơ chế bệnh sinh.

1. Do sinh sản kém (3 nhóm)	2. Do tăng hủy hoại (8 nhóm)
- Thiếu máu tuyệt sản & loạn sản tủy xương (Aplastic & myelodysplastic anemias), và thiếu máu thâm nhiễm bệnh lý tủy xương (myelopthisic anemias or infiltrative myelopathies) : ví dụ, do di căn u - Thiếu máu hồng cầu khổng lồ (Megaloblastic anemias) - Thiếu máu nhược sắc (hypochromic anemias)	- Rối loạn nguyên phát màng hồng cầu - Rối loạn thứ phát màng hồng cầu - Tan huyết do miễn dịch - Tan huyết do hồng cầu bị nhiễm - Thiếu máu tan huyết thể Heinz - Thiếu máu tan huyết do sai sót đường phân (glycolytic) - Hb bệnh lý - Thiếu máu lách to

Dưới đây, chúng ta dùng cách phân loại theo cơ chế bệnh sinh nhưng có kết hợp đề cập đến những thay đổi hình thái hồng cầu và nguyên nhân thiếu máu trong từng nhóm.

2.2. PHÂN LOẠI THIẾU MÁU THEO BỆNH SINH

Như trên đã nêu, cách phân loại này gồm 2 nhóm lớn : Thiếu máu do giảm chức năng tủy (có 3 nhóm nhỏ) và thiếu máu do tăng hủy hồng cầu (có 8 nhóm nhỏ),

2.2.1. Thiếu máu do giảm chức năng tủy

http://tieulun.hopto.org

Loại thiếu máu	Sai sót chức năng	Hình thái học tủy xương	Hình thái hồng cầu	Nguyên nhân chung
1) Tuyệt sản (aplastic)	Rối loạn động học stem cell	Thiểu sản (hypoplastic) hoặc loạn sản (dysplastic)	Bình thường hoặc lớn	-Hoá chất, xạ, suy thận, -Xâm nhiễm tủy xương, - Không rõ nguyên nhân
2) Hồng cầu khổng lồ	Kém tổng hợp DNA	Quá sản; megaloblastic	Lớn	Thiếu B_{12}, B_9
3) Nhược sắc	Kém tổng hợp Hb	Hyperplastic, kém tạo Hb	Nhỏ, nhược sắc	Thiếu sắt, bệnh mạn, Thalassemia...

Chú thích

Nhóm 1: Nếu bệnh lý do tế bào gốc vạn năng hay đa năng thì cả 3 dòng tủy (hồng, bạch, và tiểu cầu) đều tuyệt sản hay thiểu sản. Thiếu máu thiểu sản không chỉ là thiểu sản / tuyệt sản (suy tủy), mà có khi còn gặp quá sản ở tủy (stem cell tuy tăng sinh nhưng không biệt hoá với tên gọi loạn sản tủy = myelodysplasia). Nhóm 1 còn gồm loại thiếu máu do tế bào u di căn tới tủy (nay hay dùng thuật ngữ xâm nhiễm tủy (myeloinfiltrative), thay cho thuật ngữ trước đây (myelopthisic).

Nhóm 2: Nếu do ADN không nhân lên được (dù vẫn đủ ARN để sản xuất Hb) thì tủy xương đầy những tế bào chết và đang chết, mang hình thái không phân chia gọi là thiếu máu hồng cầu khổng lồ (megaloblastic).

Nhóm 3: Nếu động học các stem cell vẫn bình thường, sự tái sao ADN bình thường nhưng tổng hợp Hb kém : sẽ tạo ra các hồng cầu nhỏ và chứa không đủ lượng Hb chuẩn, gọi là thiếu máu nhược sắc (hypochromic).

2.2.2. Thiếu máu tuyệt sản (aplastic), giảm sản (hypoplastic)

Còn gọi là tuyệt sinh/giảm sinh.

Theo cổ điển thì đó là loại thiếu máu giảm ở trong tủy xương cũng như ở máu ngoại vi mọi dòng huyết cầu do tủy sinh ra. Nếu tế bào gốc chỉ còn 10% mức bình thường chúng sẽ không đảm bảo sự tự sao cũng như sự biệt hoá. Khi bệnh phát triển đầy đủ nhu mô tủy rất nghèo các tế bào biệt hoá mà thay bằng các tế bào mỡ. Một

http://tieulun.hopto.org

vài đám rải rác các tế bào tủy sót lại nom như các ốc đảo, trong đó dòng hồng cầu sinh sản mạnh dưới áp lực của chất erythropoietin do thận tăng cường tiết ra (cơ chế thích nghi). Tuy nhiên, số lượng hồng cầu đưa ra máu ngày càng không đủ về lượng và kém về chất: nhược sắc, có Hb thai, hồng cầu nhỏ...

Gần đây, người ta phát hiện ở máu ngoại vi một loại thiếu máu tuyệt sinh nhưng trong tủy lại rất giàu các tế bào gốc (hyperplasia). Tuy nhiên, chúng chỉ có khả năng tự sao chép mạnh mẽ mà rất kém khả năng biệt hoá. Do vậy, còn có tên là thiếu máu loạn sinh (dysplastic). Cơ chế chưa rõ. Có trường hợp, ban đầu chỉ riêng dòng bạch cầu hạt bị loạn sinh, và hậu quả trực tiếp là chuyển thành leukemia cấp (có khoảng trống bạch cầu), để sau đó gây thiếu cả hồng cầu, tiểu cầu.

**Loại tuyệt sản nguyên phát* (không rõ nguyên nhân) : Ở phương Tây, nó chiếm 50% trường hợp thiếu máu tuyệt sinh nhưng ở châu Á nó chiếm tới 90% trường hợp, đặc biệt người trẻ lại chiếm tỷ lệ ưu thế. Tuy nhiên, hiện nay có xu hướng cho rằng nguyên nhân là các hoá chất, thuốc, cộng với sự nhạy cảm của cá thể mà ta rất khó xác định bằng chứng. Dẫu sao người ta cũng đã tìm được tới trên 400 chất có khả năng tác hại tới tủy xương ở các mức độ khác nhau.

* *Loại thứ phát:* tỷ lệ thấp nhưng rất nhiều loại

- *Do bức xạ ion hoá* (do tia X, tia γ, hoặc hạt α hay β). Tác dụng chung gâytổn thương cấu trúc ADN trong nhân tế bào mà hậu quả là làm tế bào chết, hoặc ngược lại làm rối loạn phân bào (ung thư hoá). Tế bào nào càng phân bào mạnh mẽ (như ở tủy xương) càng nhạy cảm với các tác nhân này. Trong quá trình phân bào, chỉ ở giai đoạn Go là ADN trơ với năng lượng bức xạ ion hoá bởi vậy khi chịu một liều lớn năng lượng này nếu sau 2 - 3 tuần mà cơ thể không chết vì suy tủy thì các stem cell sống sót sẽ giúp tủy xương tự phục hồi. Ngược lại, khi chịu liên tiếp (mạn tính) các liều nhỏ, nguy cơ suy tủy sẽ càng cao, vì các tế bào gốc luôn luôn phải dời khỏi giai đoạn Go để phân bào bù. Cơ chế bệnh sinh này được vận dụng tốt vào các thiếu máu tuyệt sinh khác ví dụ do hoá chất.

- *Do benzen* : vai trò chất này đã được chứng minh, nhất là khi ngộ độc mạn tính (trong công nghiệp chế xuất hoặc trong sử dụng).

- *Do ngộ độc mạn tính alcohol*

- *Do các thuốc khác* (idiosyncratic) : Một chất hiển nhiên gây bệnh là chloramphenicol nhưng nhóm bệnh này trước đây được xếp vào loại "không rõ nguyên nhân". Từ 1950 đến 1984 chất này chịu trách nhiệm trong 20% trường hợp thiếu máu tuyệt sinh ở Mỹ. Tính nhạy cảm cá thể rất quan trọng, vì có người tuyệt sinh tủy chỉ vì nhỏ mắt hoặc dùng ngoài da thuốc chloramphenicol (chết sau một năm dùng thuốc liên tục) nhưng có người uống hàng trăm gram vô hại. Đến nay đã thống kê được trên 400 chất ít nhiều gây tổn thương tủy, như indometacin, diclofenac, phenylbutazon..., nhưng hiện chưa được đánh giá đầy đủ, nhất là chưa điều tra được tỷ lệ cá thể nhạy cảm với từng thứ.

- *Do tự miễn*

- *Do nhiễm khuẩn*, nhất là do Parvovirus và HBV (viêm gan).

http://tieulun.hopto.org

- *Do di truyền:* khoảng 30% số ca thiếu máu tuyệt sinh ở trẻ em là do di truyền, đáng kể nhất là thiếu máu Fanconi (di truyền lặn, khuyết tật ở màu da, thận, đầu nhỏ, lùn...).

- *Do suy thận mạn tính*: gây thiếu erythropoitin.

2.2.3. Loạn sản tủy

Là sự rối loạn clon của tế bào tạo huyết. Biểu hiện chung là tăng sinh ở tủy nhưng rối loạn chức năng, không đáp ứng với các yếu tố tạo huyết nội sinh, và có khuynh hướng chuyển thành leukemia cấp dòng tủy. Hội chứng này tiến triển âm thầm, đa dạng, khó đoán trước mỗi bước nhưng đặc biệt hay phát triển ở người già, hoặc ở mọi lứa tuổi nếu đã điều trị với tia xạ và các thuốc alkyl hoá. Sau đó nhiều tháng, năm, thậm chí thập kỷ, bệnh có thể xuất hiện.

2.2.4. Xâm nhiễm tủy:

Tủy bị xâm nhiễm các tế bào nguồn gốc ngoài tủy, làm *hàng rào tủy - máu* bị phá vỡ; do vậy có thể đưa ra máu các tế bào non của tủy, với hình ảnh được gọi là "thiếu máu leukoerythroblastic". Nếu tủy bị chiếm lĩnh lan tràn bởi các tế bào ngoại lai (thường là tế bào u, carcinom, lymphoreticular ác tính, hoặc lao) thì tế bào gốc ở tủy sẽ dần giảm tới hạn, một số sang lách "lánh nạn" nhưng hình ảnh tuyệt sản sẽ dần xuất hiện cả trong tủy lẫn trong máu ngoại vi.

2.3. THIẾU MÁU HỒNG CẦU KHỔNG LỒ (MEGALOBLASTIC).

2.3.1. Hình ảnh tế bào học

Thiếu máu hồng cầu khổng lồ nếu quan sát tủy xương thì tương tự như thiếu máu tuyệt sản, nghĩa là sự thưa vắng mọi dòng huyết bào ở tủy (cũng như ở máu). Ở đây cơ chế là do các huyết bào giảm tốc độ tổng hợp ADN, tức là giảm tốc độ phân bào. Trong khi đó, sự tổng hợp ARN ở bào tương vẫn tương đối bình thường, khiến sự sản xuất protein ở bào tương vẫn đảm bảo. Kết quả, tế bào có thể tăng trưởng khối bào tương (để chuẩn bị phân bào), trong khi đó sự nhân lên của ADN ở nhân thì rất chậm chạp. Nên nhớ rằng, về cơ bản, cấu phần phân tử của ADN đặc trưng (so với ARN) bằng có sự tham gia của thymin, trong khi ở phân tử ARN thì thymin được thay bằng uracin (tiền thân của chất này là acid uridilic : sẽ nhắc lại ở dưới).

Máu ngoại vi trong bệnh này có hai đặc điểm hình thái học :

(1) Bạch cầu đa nhân trung tính có nhân rất nhiều múi - là hậu quả của một hay nhiều lần phân bào không trọn vẹn, khiến tế bào rất lớn về kích thước và bên trong chứa dư chất nhân

(2) Hồng cầu có hình trứng rất lớn, cũng do sự phân bào không trọn vẹn, khiến khối lượng tế bào gấp 2, 4 hay 8... hồng cầu bình thường.

http://tieulun.hopto.org

Trong tủy, có thể gặp một số tiền nguyên hồng cầu bình thường, nhưng thế hệ sau nó thì bất thường : bào tương phát triển đến mức có thể phân bào, nhưng nhân thì phát triển không tương xứng - khiến tỷ lệ nhân/bào tương giảm rõ rệt. Với các bạch cầu cũng tương tự : nguyên tủy bào tương đối bình thường nhưng hay gặp các hậu tủy bào khổng lồ.

2.3.2. Nguyên nhân

Thiếu máu loại này là do thiếu vitamin B_{12}, hoặc thiếu folat (vitamin B_9). Trước đây, bệnh phổ biến ở những người viêm teo dạ dày, mà cơ chế là thiếu "yếu tố nội" (thực chất là chất nhày ở niêm mạc) khiến "yếu tố ngoại" (vitamin B_{12}) không được bảo vệ. Nơi dự trữ vitamin B_{12} là gan; trường hợp gan suy nặng (tế bào nhu mô chỉ còn 20%) cũng có thể xuất hiện hồng cầu khổng lồ trong máu, nếu người bệnh không được bổ sung vitamin này. Theo cơ chế trên, mặc dù hiếm gặp, có một số thuốc có thể gây cảm ứng ức chế tổng hợp ADN, hoặc do bẩm sinh (ví dụ tế bào không sử dụng được vitamin B_{12}) cũng có thể đưa đến thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Tóm tắt nguyên nhân gây thiếu máu tế bào khổng lồ

Thiếu vit. B_{12}	Thiếu vit. B_9	Do thuốc	Bẩm sinh
A. Do chế độ ăn *B. Thiếu yếu tố nội* 1. Thiếu máu ác tính 2. Cắt dạ dày *C. Rối loạn hấp thu* 1. Cắt đoạn ruột 2. Viêm ruột 3. Ký sinh trùng 4. Rối loạn vi khuẩn *D. Tăng nhu cầu*	*A. Do chế độ ăn* *B. Kém hấp thu* 1. Bệnh Sprue 2. Bệnh gia đình (kém hấp thu riêng B_9) 3. Bệnh đường ruột 4. Thuốc chống co giật, thuốc tránh thai *C. Tăng nhu cầu* 1. Khi có thai 2. Thiếu máu tan huyết 3. Tủy phân triển 4. Các rối loạn phân triển khác	*A. Follat Antagonists* *B. Thuốc ức chế chuyển hoá* Các thuốc ức chế tổng hợp purin, pyrimidin, thymidilat... *C. Thuốc alkyl-hoá* *D. Oxyd nitơ*	*A. Acid orotic-niệu* *B.Rối loạn chuyển hoá follat* *C.Hội chứng Lesh-Nyhan* *D. Rối loạn vận chuyển cobalamin*

2.3.3. Cơ chế bệnh sinh

Hai vitamin trên theo thứ tự tham gia tổng hợp acid thymidilic (d-TMP) - vốn là tiền thân của thymin (một cấu phần đặc trưng của ADN, so với ARN). Nói vắn tắt, enzym chuyển nhóm methyl (methyltransferase) tới acid desoxy-uridilic để tạo ra acid thymidilic phụ thuộc vào hai vitamin trên (vai trò coenzym).

http://tieulun.hopto.org

Khám phá công thức của vitamin B_{12} và tìm ra cơ chế hoạt động là một thành tựu lớn (giải Nobel), từ đó có thể tổng hợp nhân tạo chất này, thay vì trước kia phải tốn hàng tấn gan súc vật mới chiết ra được 1 milligram. Việc sản xuất được B_{12} làm cho tiên lượng và bộ mặt lâm sàng của loại thiếu máu này thay đổi rất lớn. Các hợp chất tương tự về công thức và tác dụng với vitamin B_{12} nay có tên chung là cobalamin.

Như vậy, thiếu vitamin B_{12} và B_9 sẽ làm cho ADN không nhân lên được - nghĩa là thiếu điều kiện tiên quyết để phân bào - trong khi đó bào tương vẫn có khả năng tăng khối lượng để chờ phân bào. Do vậy, giảm sút nghiêm trọng các tế bào "con, cháu", trong khi đó những tế bào phân chia không trọn vẹn trở thành khổng lồ.

Bất cứ tế bào nào cần nhân ADN lên (để phân bào) cũng cần có vitamin B_{12} và B_9 nhưng những tế bào có tốc độ phân bào cao sẽ nhạy cảm nhất khi thiếu 2 vitamin này, ví dụ, tế bào niêm mạc ruột, tế bào tủy xương. Thiếu máu do thiếu vitamin B_{12} và B_9 thường có số hồng cầu (và bạch cầu) rất thấp nhưng bù lại mỗi hồng cầu chứa số Hb gấp 2, 4, 8... lần hồng cầu bình thường, nhờ vậy tình trạng thiếu oxy không quá trầm trọng. Niêm mạc tiêu hoá bị teo cũng là đặc điểm của bệnh, khiến sự hấp thu 2 loại vitamin này càng hạn chế.

2.4. THIẾU MÁU NHƯỢC SẮC (HYPOCHROMIC).

Cơ chế chủ yếu của hiện tượng nhược sắc là hồng cầu không chứa đủ hemoglobin (Hb). Hemoglobin chính là nhân hem (chứa sắt) kết hợp với các chuỗi globin. Do vậy, cơ chế thiếu Hb gồm :

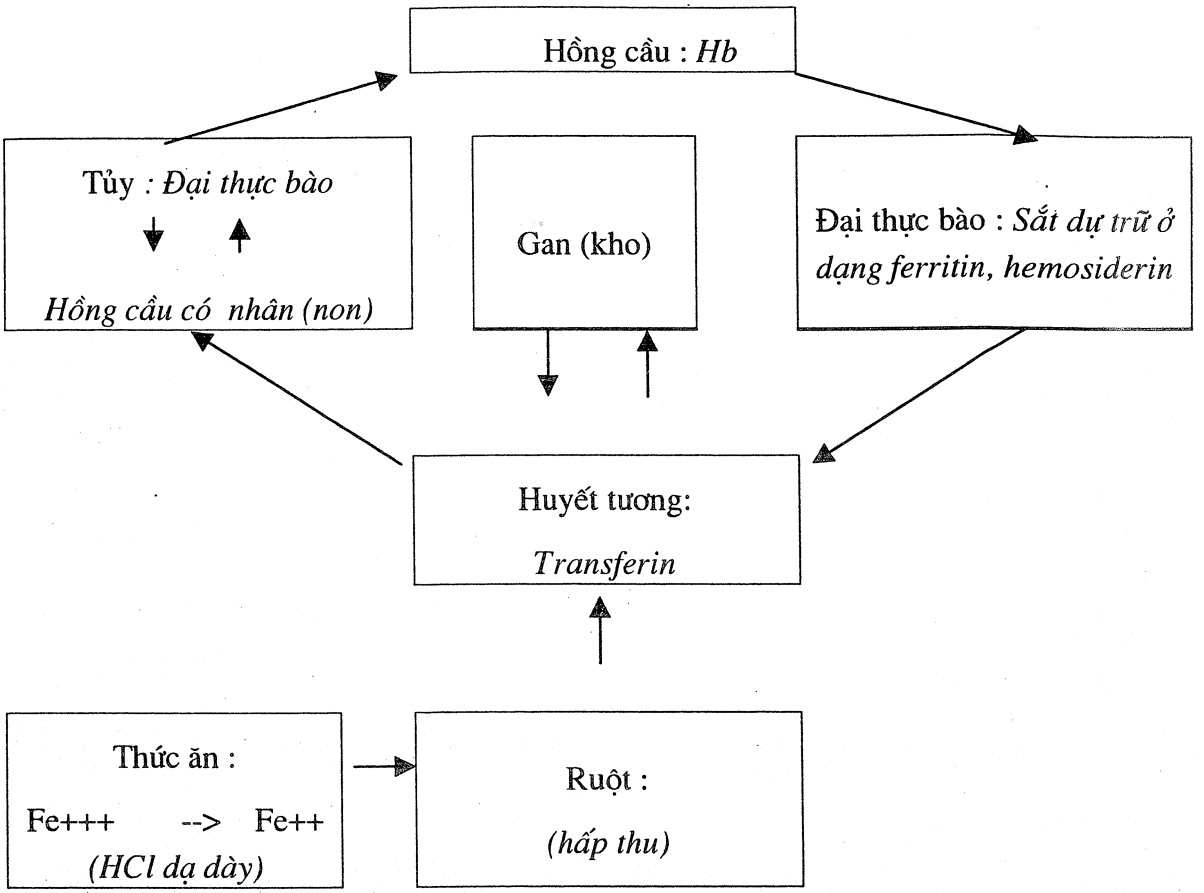
(1) Thiếu sắt để gắn vào nhân hem

(2) Thiếu chuỗi globin.

2.4.1. Lưu chuyển sắt

Trong tổng số ngót 4g sắt của cơ thể, mỗi ngày có 20 mg sắt tham gia vào vòng quay luân chuyển, trong đó 90% là do các hồng cầu hủy sinh lý giải phóng ra. Hầu hết số sắt này tham gia tái tạo hồng cầu mới, số còn lại thì khoảng 2mg tham gia cấu tạo nhân hem và các enzym có sắt trong mọi tế bào cơ thể, cuối cùng khoảng 1 mg thải ra theo phân, nước tiểu, lông, tóc, móng, thượng bì (bong) sẽ được bù đắp bằng cách hấp thu từ thức ăn, trong đó nhu cầu sắt ở phụ nữ trong tuổi kinh nguyệt gấp đôi nam giới.

http://tieulun.hopto.org



Sự lưu chuyển sắt giữa các khu vực trong cơ thể

Chú thích: Huyết tương là khu đệm, sắt giao lưu giữa các khu vực đều phải qua đây để được transferin vận chuyển. Tế bào phải có thụ thể với transferin để được nhận sắt. Ruột chỉ hấp thu sắt dưới dạng Fe^{++}, do acid HCl trong dạ dày chuyển thành.

Sự tham gia và chức năng của sắt trong tế bào, mô được tóm tắt như bảng dưới.

http://tieulun.hopto.org

Protein có sắt	Tế bào / Mô	Lượng sắt (mg)	Tỷ lệ (% toàn bộ sắt cơ thể)	*Chức năng protein có sắt*
Hemoglobin	Hồng cầu	2500	66%	*Vận chuyển oxy trong máu*
Myoglobin	Cơ	500	13%	*Vận chuyển oxy trong cơ*
Enzym có hem (như cytochrom..)	Mọi tế bào	50	1,2%	*Vận chuyển oxy trong tế bào*
Enzym, và các proein không hem	Mọi tế bào	200	5%	*Vận chuyển oxy, dự trữ cho tế bào*
Ferritin, hemosiderin	Gan, lách, tủy	500	13%	*Dự trữ sắt cho toàn cơ thể*
Transferin	Huyết tương, dịch ngoại bào	14	<1%	*Vận chuyển sắt*
Cộng		3800	99%	

2.4.2. Cơ chế bệnh sinh thiếu máu nhược sắc

Trong thiếu máu nhược sắc, động học các tế bào gốc ở tủy xương vẫn bình thường, tổng hợp ADN và phân bào cũng bình thường nhưng tổng hợp Hb ở bào tương thì giảm, do vậy cơ thể (và thận) thiếu oxy. Dưới tác dụng của erythropoietin, các tế bào gốc ở tủy xương tăng tốc độ phân bào và biệt hoá, mặc dù lượng Hb ở bào tương chưa kịp sản xuất đủ cho 2 tế bào con. Do vậy, tế bào con càng thiếu Hb, đồng thời càng nhỏ về kích thước, và tỷ lệ bào tương/nhân càng nhỏ đi. Tất cả, diễn biến ngược với thiếu máu hồng cầu khổng lồ. Tình trạng nhược sắc và tình trạng tiểu hồng cầu luôn đi đôi, kéo theo giảm đồng loạt các chỉ số MCV, MCH, MCHC.

Như trên đã nói, thiếu máu nhược sắc do 2 nguyên nhân :

(1) Kém tổng hợp hem, do thiếu sắt hoặc kém sử dụng được sắt;

(2) Kém hoặc không tổng hợp được chuỗi globin.

http://tieulun.hopto.org

Xếp loại các thiếu máu nhược sắc

Rối loạn chuyển hoá sắt	Rối loạn tổng hợp hem	Rối loạn tổng hợp globin
A. Thiếu máu do thiếu sắt 1. Giảm hấp thu sắt 2. Mất máu (cấp, mạn) 3. Rối loạn vận chuyển sắt *B. Thiếu máu do các bệnh mạn tính khác* 1. Bệnh có viêm mạn tính 2. Các bệnh ác tính	*Thiếu máu nhiễm sắt (sideroblastic anemias)* *A. Di truyền* *B. Không rõ nguyên nhân* *C. Thứ phát* 1. Do thuốc 2. Do rượu 3. Nhiễm độc chì	*Bệnh Thalassemia* *A. α-Thalassemia* *B. β-Thalassemia* *C. Các bệnh Thalassemia khác*

2.4.3. Thiếu máu nhược sắc do thiếu sắt

- Hình ảnh ở máu ngoại vi là hồng cầu mỏng, nhỏ, nhạt màu. Giảm rõ rệt (và giảm theo cùng một tỷ lệ) các chỉ số MCV, MCH và MCHC. Nếu lượng huyết sắc tố dưới 60 g/l sẽ xuất hiện các hồng cầu đa hình, méo mó. Trong tủy, rất giàu tế bào nguyên hồng cầu nhưng phần lớn chỉ phát triển tới giai đoạn đa sắc, vì thiếu Hb để chuyển sang giai đoạn sau (bình sắc).

- Nồng độ sắt huyết thanh giảm rõ rệt còn transferin tăng cao do phản ứng thích nghi của gan.

- Các nguyên nhân cổ điển tới nay vẫn đúng, đáng chú ý ở các nước nghèo là nguyên nhân giun móc (mỗi ngày có thể mất tới 50-100ml máu), thiếu dinh dưỡng và nhu cầu tăng lên ở phụ nữ có thai nhưng dinh dưỡng không đáp ứng đủ.

Bảng dưới cho phép đánh giá tình trạng thiếu sắt. Đáng chú ý : từ chỗ bắt đầu thiếu sắt đến khi có biểu hiện thiếu máu nhược sắc là cả một thời kỳ khá dài

http://tieulun.hopto.org

Tình trạng / Chỉ số	Cơ thể đủ sắt	Cơ thể giảm sắt	Cơ thể thiếu sắt	Thiếu máu thiếu sắt
Kho sắt	Đầy	Vơi	Cạn kiệt	Rỗng
Sắt trong erythron	Đủ	Đủ	Giảm	Rất giảm
Sắt trong tủy xương	Nhiều	Giảm nhẹ	Giảm	Rất giảm
Transferin (µg/dl)	330±30	360	390	410
Ferritin máu (µg/l)	100±60	20	10	<<10
Hấp thu sắt	Bình thường	(↑)	(↑)	(↑)
Sắt huyết thanh	115±50	115	<60	<40
% bão hoà transferin	35±15	30	<15	<10
% Sideroblast	40 - 60	40 - 60	<10	<10
Protoporphyrin hồng cầu	30 (µg/dl)	30 (µg/dl)	100 (µg/dl)	200 (µg/dl)
Hồng cầu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Nhỏ, nhược sắc

2.4.4. Thiếu máu nhược sắc do các bệnh mạn tính

Một thuật ngữ còn mơ hồ để chỉ tình trạng thiếu máu thứ phát, hematocrit thường không dưới 32%, đi theo các bệnh có viêm mạn tính hoặc có u ác tính.

http://tieulun.hopto.org

2.4.5. Thiếu máu nhược sắc sideroblastic

- Cơ chế : Do không, hoặc kém sử dụng sắt trong hồng cầu tủy xương. Do vậy, sắt tích đọng trong tế bào (khi đó có tên là sideroblast) mặc dù Hb kém được tổng hợp. Đây là nhóm bệnh không thuần nhất, do một hay nhiều enzym của dây chuyền sử dụng sắt bị khuyết tật. Hay gặp nhất là giảm hoạt tính enzym đầu tiên của chuỗi phản ứng tổng hợp hem: (- aminolevulinic acid synthetase, nhưng cũng có một số công trình phát hiện giảm hoạt tính của enzym đứng ở cuối chuỗi : ferrochelatase.

- Hình ảnh: Bộ ba hình ảnh của thiếu máu nhược sắc sideroblastic là nhược sắc, tăng nồng độ sắt huyết thanh và tủy xương có tế bào sideroblast (tích sắt, thành những hạt lớn bao quanh nhân, tạo thành một quầng sẫm đặc).

- Xếp loại: Gồm nhóm di truyền (nhóm liên quan nhiễm sắc thể giới tính X, và nhóm chưa xác định); nhóm mắc phải; nhóm chưa rõ nguyên nhân, và mhóm thứ phát sau dùng thuốc như chloramphenicol, hoá chất chống lao, hoặc ngộ độc mạn tính rượu, chì...).

2.4.6. Thiếu máu nhược sắc trong bệnh thalassemia

Bệnh di truyền do giảm, hoặc không tổng hợp được chuỗi globin α hay β của phân tử Hb, tùy trường hợp mà có tên α-thalassemia hay β- thalassemia. Từ phân tử Hb bình thường là $\alpha_2\beta_2$, nay thành $\alpha_2\alpha_2$, hoặc $\beta_2\beta_2$, Do vậy không phù hợp để nhân hem gắn vào. Tế bào hồng cầu trong tủy chết rất nhiều, gây thiếu máu. Những tế bào sống sót và trưởng thành thì nhược sắc nặng và cũng dễ bị tan huyết, do vậy có thể xếp vào nhóm tan huyết.

2.5. THIẾU MÁU DO TĂNG HỦY HỒNG CẦU (TAN HUYẾT)

2.5.1. Khái niệm, phân loại

Tan huyết là tình trạng hồng cầu chết sớm so với đời sống sinh lý 120 ngày của chúng. Về vị trí, người ta chia ra : hồng cầu bị phá hủy trong lòng mạch (ít gặp), và do bị phá hủy trong mô liên võng như: ở xoang lách, gan (hay gặp) và trong tủy. Huyết tán thể hiện bằng tăng dị hoá Hb, giải phóng sắt, phối hợp với tăng sinh hồng cầu.

Về cơ chế, lại chia ra : huyết tán do sai sót trong cấu trúc của màng hồng cầu (hầu hết là do di truyền) và huyết tán do xuất hiện trong máu các tác nhân gây hủy hồng cầu.

2.5.2. Do sai sót nguyên phát trong cấu trúc màng hồng cầu

- Hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền (HS : heriditary spherocyte). Hồng cầu mất cấu trúc dạng đĩa, không lõm mà phồng hai mặt để trở thành hình cầu khiến đường kính nhỏ lại. Do vậy, thay đổi tỷ lệ giữa bề mặt/thể tích, từ đó các hồng cầu này mất luôn tính mềm dẻo, khó biến hình khi qua các mao mạch nhỏ và dễ bị các đại thực bào ở lách bắt giữ, tiêu hủy. Về mặt phân tử, cơ chế gây HS chưa được giải thích đầy đủ nhưng có nhiều bằng chứng cho rằng đó là kết quả của sự thiếu hụt spectrin của lưới protein bề mặt. Lưới này do 3 loại protein liên kết nhau là spectrin, protein 4,1 và actin để tạo ra tính đàn hồi của màng.

http://tieulun.hopto.org

- Hồng cầu hình bầu dục di truyền (HE : heriditary elliptocytosis). Cũng do một sai sót tiên phát ở màng hồng cầu, hiếm gặp (400/triệu dân), nhưng đã biết rõ vị trí gen gây bệnh và các thể bệnh. Cơ chế chủ yếu là spectrin của màng hồng cầu lẽ ra phải ở dạng tetrameric, thì nay lại tồn tại ở dạng dimeric. Ngoài ra, cũng có những thiếu sót protein khác nữa ở màng.

- Huyết sắc tố niệu kịch phát về đêm (PNH : paroxysmal noctural hemoglobinuria) : xuất hiện ở bệnh nhân có những hồng cầu đặc biệt nhạy cảm với bổ thể (bên cạnh những hồng cầu bình thường), nhất là khi pH giảm xuống (về ban đêm). Cơ chế đã được phát hiện : do những đột biến thân (soma) của hồng cầu trong tủy, khiến hồng cầu thiếu nhiều loại protein màng trong đó có loại có chức năng bắt giữ (bất hoạt) thành phần bổ thể C8. Như vậy đây là bệnh mắc phải đưa đến sự quá mẫn bất thường của một vài quần thể hồng cầu dưới tác dụng của bổ thể, từ đó gây huyết tán. Có mối quan hệ giữa đái huyết sắc tố về đêm với thiếu máu bất sản tủy.

2.5.3. Sai sót cấu trúc thứ phát màng hồng cầu

Mỗi ngày di chuyển trong mạch tới 2-3 dặm đường, hồng cầu khó tránh được sự mài mòn do ma sát với vách mạch mà một cách chống lại là di chuyển ở giữa lòng mạch - cách vách mạch bằng một lớp mỏng huyết tương. Tuy nhiên, điều này chỉ thực hiện được ở các mạch nhỏ (khi máu không còn xáo trộn nữa). Huyết tán trong trường hợp này được gọi là "hội chứng vỡ thành mảnh của hồng cầu" (red cell fragmentation syndromes".

- Thiếu máu huyết tán ở mạch lớn : ví dụ rõ ràng nhất gặp ở những vận động viên chạy đường dài, với cái tên y học là "runner's hemolysis" hay "march hemoglobinuria". Do vậy, đái huyết sắc tố và thiếu máu tạm thời còn có thể gặp ở nhiều loại vận động viên khác. Ở người bệnh, có thể gặp hội chứng này (nặng hơn và dai dẳng) khi có bệnh ở van hai lá, hẹp van động mạch chủ, lắp động mạch chủ hoặc lắp van nhân tạo... Đặc trưng là có những mảnh vỡ hồng cầu trong máu.

- Thiếu máu do huyết tán ở mạch nhỏ (mao mạch) : tác nhân chủ yếu là tình trạng đông máu lan tỏa nội mạch (DIC : disseminated intravascular coagulation) hay gặp trong các bệnh như nhiễm khuẩn huyết Gram (-), cơn cao huyết áp ác tính, sản giật, ung thư nặng, rối loạn miễn dịch... mà cơ chế khởi phát là sự lắng đọng và thoái hoá của fibrin tại mao mạch. Có thể xét nghiệm thấy các sản phẩm thoái hoá của fibrin (PDF : product of degradated fibrin) lưu hành trong máu. Chính trong các vi mạch, nơi hình thành các đám lắng đọng fibrin, hồng cầu bị ma sát (bào mòn), hoặc bị bắt giữ tạo ra cục đông vi thể, mà kết quả là sẽ tan hủy đi.

2.5.4. Thiếu máu tan huyết do miễn dịch

Kháng thể từ ngoài vào (dị gen, ví dụ khi truyền máu, hoặc từ mẹ sang thai) hoặc kháng thể tự sinh (trong bệnh tự miễn) đều có thể gây huyết tán.

Thiếu máu huyết tán tự miễn có thể xảy ra khi rối loạn chức năng tế bào T ức chế (Ts), hội chứng suy giảm miễn dịch, rối loạn chức năng tuyến ức, các rối loạn phân triển lympho bào, lupus ban đỏ... Ngoài ra, tự kháng thể có thể sinh ra do cảm ứng của thuốc, trong đó thuốc có vai trò hapten.

http://tieulun.hopto.org

Cơ chế tan huyết chung ở đây : bước khởi phát là kháng thể gắn phần Fab của nó vào kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu; bước tiếp đó, tùy thuộc vào lớp kháng thể, độ dày đặc và sự phân bố của kháng nguyên. Nếu kháng thể thuộc lớp IgM chẳng hạn, thì huyết tán có cơ chế do bổ thể; nếu là IgG (như kháng thể chống Rh) thì tan huyết chủ yếu do đại thực bào thực hiện ở xoang lách (có các thụ thể bắt giữ đoạn Fc của kháng thể).

+ Tan máu do kháng thể IgM : IgM (phân tử lượng 850.000) bao gồm 5 tiểu đơn vị ghép lại thành hình "con sao biển", do vậy tập trung đầy đủ các đơn vị Fc cạnh nhau để các nhánh của "bó hoa" C1q có điều kiện gắn đồng thời vào ít nhất 2 Fc, từ đó khởi phát sự hoạt hoá bổ thể theo đường cổ điển (xem dưới) để làm tan hồng cầu khi chúng bị kháng thể này bám vào. Ngoài ra, IgM dễ dàng lấp vào các lỗ 20- 23 nm ở từng hồng cầu đang lưu hành, do vậy còn làm ngưng kết hồng cầu, tạo điều kiện cho hệ liên võng bắt giữ và thực bào chúng.

+ Tan máu qua trung gian bổ thể : bổ thể có thể hoạt hoá bắt đầu từ C1 - theo đường cổ điển - khi kháng thể gắn lên đích (kháng nguyên) hoặc nhờ phức hợp KN-KT từ dịch thể lắng đọng lên bề mặt hồng cầu. Hoặc sự hoạt hoá bắt đầu từ C3 do zymoran và endotoxin - theo đường tắt. Trong tan máu theo con đường cổ điển, C1q sẽ gắn vào đoạn Fc của kháng thể một khi kháng thể đã gắn phần Fab của mình vào bề mặt hồng cầu. Tiếp đó, là sự kết hợp với các proenzym C1r và C1s - để tạo thành enzym phân cắt C4 và C2 - hai thành phần này nhờ vậy được hoạt hoá để tạo ra một enzym mới (convertase), có tác dụng chọn lọc trên C3 : tách C3 thành hai mảnh C3a (bong ra môi trường) và C3b (gắn vào hồng cầu). Phức hợp có C3b lại trở thành enzym tác dụng chọn lọc trên C5 - C9 để tạo ra phức hệ làm tan hồng cầu (xem Miễn dịch học, sách giáo khoa của bộ môn MD-SLB, Đại học Y Hà Nội, 1998).

+ Tan máu do kháng thể IgG: trường hợp này vai trò bổ thể chỉ thứ yếu, còn hồng cầu bị thanh lọc khỏi tuần hoàn chủ yếu do đại thực bào của hệ võng nội mô, trước hết và quan trọng nhất là hệ võng nội mô ở lách, rồi một phần ở gan, và phần không đáng kể ở tủy xương. Trong xoang lách và xoang gan, các đại thực bào rất giàu thụ thể (receptor) trên bề mặt (106 receptor / 1 tế bào), có ái tính cao với phần Fc của IgG1, IgG2 , rồi đến IgG3 , do vậy có tên thụ thể cho γ Fc (receptor γ-Fc, viết tắt FcγR). Một khi hồng cầu bị IgG bám vào, chúng sẽ bị các thụ thể nói trên gắn giữ - mà vị trí gắn là đầu tận nhóm cacboxyl của phân tử peptid kháng thể. Thí nghiệm in vitro và dưới kính hiển vi điện tử quét, người ta thấy rõ hồng cầu từ hình đĩa chuyển sang hình cầu, rồi bị thực bào.

Để phân loại thiếu máu huyết tán do cơ chế tự miễn, người ta dựa vào một số tiêu chuẩn :

- Bản chất kháng thể gây bệnh (IgG, hay IgM...);

- Bệnh không rõ nguyên nhân, hay thứ phát (do một bệnh khác, do thuốc...);

- Trong thực tế xét nghiệm, phân theo kháng thể hoạt động trong môi trường lạnh hay môi trường ấm (37°C).

http://tieulun.hopto.org

Kháng thể hoạt động trong lạnh:
* *Tiên phát*
* *Thứ phát:*
- Nhiễm khuẩn (viêm phổi nấm, mononuclose, bệnh nhiễm khác...)
- Đái huyết cầu tố kịch phát do lạnh;
- Rối loạn phân triển lympho (lympholeukemia, Hodgkin..).

Kháng thể hoạt động trong ấm:
* Tiên phát
* Thứ phát :
- Rối loạn phân triển lympho (lympholekemia, Hodgkin)
- Ung thư ngoài hệ lympho
- Bệnh tự miễn mô liên kết (tạo keo, hội chứng Sjogren...)
- Nhiễm khuẩn
- Cảm ứng do thuốc (loại hapten, loại α-Methyldopa...)

2.5.5. Thiếu máu tan máu do hồng cầu bị nhiễm

Là thiếu máu do bản thân hồng cầu bị nhiễm vi khuẩn hay nhiễm protozoa. Về số lượng người mắc bệnh thì chỉ riêng sốt rét, hàng năm đã có 300 triệu ca mới, trong đó tử vong trên 1 triệu (1999).

Sốt rét: là nhiễm một protozoan - tên plasmodium - do vector là muỗi Anophen (cái) truyền cho người. Có bốn loại Plasmodium : P. vivac, P. ovale, P. malariae, và P. falciparum.

Cơ chế: Chu trình lớn ở người của ký sinh trùng gồm giai đoạn tại gan, sau đó là tại hồng cầu.

- *Tại gan:* thể sporozoite từ muỗi, vào máu người và nhanh chóng bị gan bắt giữ, tàng trữ, và biến sporozoite thành thể merozoite - là thể có khả năng vào hồng cầu. Sau vài tuần tạm trú, rồi phá hủy tế bào gan, plasmodium thoát ra với số lượng gấp 50.000 lần ban đầu, sẽ đột nhập hồng cầu.

- *Tại hồng cầu:* ký sinh trùng có một chu trình nhỏ để nhân lên về số lượng, gồm các thể (theo thứ tự) : *merozoite*, thể *"nhẫn"* (ring form), rồi thể *trophozoite,* chuyển sang thể chizont, để cuối cùng chuyển trở về thể *merozoite* với số lượng nhiều gấp bội và đột nhập vào các hồng cầu khác... Từ thể *"nhẫn"*, *plasmodium* còn có thể tạo ra các *gametocyte*, tức giao tử, hay giao bào (đực, cái) để chuyển sang muỗi làm lây bệnh sang cá thể khác. Ở muỗi, cũng có một chu trình để *gametocyte* chuyển thành *sporozoite* - là thể có thể sang người.

http://tieulun.hopto.org

P. vivax vào hồng cầu bằng cách gắn vào kháng nguyên Duffy trên bề mặt hồng cầu (thụ thể). 90% dân số châu Phi có nhóm máu Duffy (-) được giải thích bằng sự chọn lọc và thích nghi lâu đời có tác dụng chống lại bệnh do P. vivax gây ra. *P. falciparum*, chỉ ở dạng *merozoite* mới vào được hồng cầu, vì chỉ dạng này mới gắn được vào các thụ thể cấu tạo từ glycophorin trên bề mặt hồng cầu. Trong vòng 30 giây tiếp xúc, có 1 - 5 merozoite kịp vào một hồng cầu, mà thức ăn sẽ là hemoglobin; nếu chậm hơn, merozoite sẽ bị diệt ở huyết tương do cơ chế miễn dịch. Từ hồng cầu, ký sinh trùng sản xuất hàng trăm protein riêng (kháng nguyên), đưa một số ra huyết tương và số còn lại thì kết hợp với màng hồng tạo thành các cấu trúc hình núm lồi. Nhờ đó hồng cầu có khả năng gắn với nhau hoặc gắn vào nội mạc của mạch máu ở vị trí núm lồi nói trên. Kháng thể chống các kháng nguyên ký sinh trùng có tác dụng làm tan huyết trước khi ký sinh trùng đến giai đoạn thoát ra để vào hồng cầu khác. Hiện tượng này vừa có ý nghĩa bảo vệ, vừa có ý nghĩa bệnh lý là gây thiếu máu tan huyết do miễn dịch, làm tích tụ ký sinh trùng tại lách, làm to lách do quá tải. Tuy nhiên cơ chế tan huyết phổ biến trong sốt rét là ký sinh trùng trực tiếp phá hủy hàng loạt hồng cầu trong mỗi cơn sốt theo chu kỳ riêng.

2.5.6. Thiếu máu tan huyết do rối loạn chuyển hoá trong hồng cầu

Hồng cầu có chức năng mang oxy nhưng nó cần một cơ chế chống lại sự oxy-hoá do chính lượng oxy này để khỏi sinh ra quá nhiều gốc tự do. Cơ chế này dựa vào nhờ chu trình hexose monophosphat (con đường pentose phosphat) với sự sản xuất ATP bằng con đường Embden-Mayerhof. Nếu có sai sót trong khử độc các gốc tự do sẽ dẫn đến tan huyết do oxy hoá và do tủa hemoglobin (tạo ra cái gọi là thể Heinz). Để tránh được điều này, trong hồng cầu phải có một hệ thống enzym chống oxy-hoá, trong đó quan trọng (và hay xảy ra thiếu hụt) là enzym G6PD (glucoso-6-phosphat-deshydrogenase) - một enzym có vai trò biến từ dạng oxy-hoá ($NADP^+$) thành dạng khử (dạng chức năng).

Huyết tán nặng do thiếu bẩm sinh G6PD (100 triệu người trên thế giới) hay gặp khi dùng một số thuốc, như thuốc chống sốt rét (primaquin), sulfonamid...

2.5.7. Thiếu máu tan huyết do thiếu enzym pyruvat-kinase

Hiếm gặp hơn tan huyết do thiếu G6PD. Pyruvate kinase (PK) là enzym có tác dụng thủy phân glucid trong phản ứng :

$$\text{Phospho enol pyruvate} + \text{ADP} \xrightarrow[(Mg^{2+} + K^{+})]{(PK)} \text{Pyruvat} \ (+ \text{ATP})$$

Đó là phản ứng quan trọng tạo ra năng lượng (ATP) cho các hồng cầu đã trưởng thành, vì hồng cầu này không còn các ty lạp thể (có mặt ở hồng cầu lưới, và có khả năng khai thác năng lượng từ lipid, acid amin..). Nói khác, hồng cầu trưởng thành chỉ khai thác glucid để có năng lượng hoạt động. Thiếu ATP, các "bơm" trên

http://tieulun.hopto.org

màng hồng cầu hoạt động không hiệu quả (mất K^+, tích nước), gây biến dạng và dễ bị hủy ở lách.

2.5.8. Huyết tán do hồng cầu chứa hemoglobin bệnh lý

Có khoảng trên 40 hemoglobin bệnh lý, trong số hàng trăm Hb bất thường (nhưng chưa gây bệnh). Ở đây chỉ điểm một số Hb gây những thiếu máu huyết tán quan trọng nhất.

Hemo-globin, như tên gọi gồm nhân *hem* kết hợp với *globin* (bản chất là protein, gồm hai chuỗi α và hai chuỗi β. Do vậy, sự bất thường (bệnh lý) của hemoglobin nằm ở phần globin, mà sai sót có nguồn gốc từ gen cấu trúc trong nhiễm sắc thể ở nhân tế bào. Ở loài người : thai nhi từ tuần thứ 7 đến tuần thứ 12 đã có Hb bào thai gọi là Hb Gower1và Hb Gower 2. Sau đó HbF (Hb Foetale) là chính yếu. Ở 3 tháng cuối, đã bắt đầu xuất hiện HbA (Hb Adulte). Trẻ lọt lòng mẹ thì HbF từ nồng độ cao và sẽ giảm dần sau vài tháng nhường cho HbA đảm nhiệm chức năng vận chuyển oxy và CO_2 trong suốt cuộc sống của người trưởng thành.

Bệnh Hb hay rối loạn bất thường Hb là do bất thường cấu trúc các chuỗi, đa số hay gặp là chuỗi β. Các bất thường của chuỗi là do sự thay thế acid amin, do đó có thể xảy ra các bệnh lý theo các cơ chế khác nhau.

+ HbS và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm : ở vị trí thứ 6 của chuỗi β đáng lẽ phải là *glutamat* thì bị thay bằng một acid amin khác, kỵ nước là valin và HbA đổi tên thành HbS. Khi bị lấy oxy (ở các mô) HbS bị trùng hợp lại thành các sợi xoắn, dễ kết tinh, do đó làm thay đổi hình thể hồng cầu (hình liềm), dễ kết tụ lại và dễ tan trong các vi mạch. Đây là bệnh di truyền, đa số là dị hợp tử, thiếu máu nhẹ và có thể sống lâu. Nếu là đồng hợp tử thì rất nặng, khó sống sót.

+ Do HbE. Bệnh quan trọng thứ hai - với 30 triệu bệnh nhân - trong nhóm Hb bất thường, gặp ở Đông Nam Á, trong đó gluatmat ở vị trí thứ 26 của chuỗi β bị thay bằng lysin.

+ Do Hb C: trong chuỗi β của Hb, glutamat ở vị trí thứ 6 bị thay bằng lysin. Thiếu máu nhẹ do tan huyết, lách to.

Phần 3. Sinh lý bệnh tạo bạch cầu

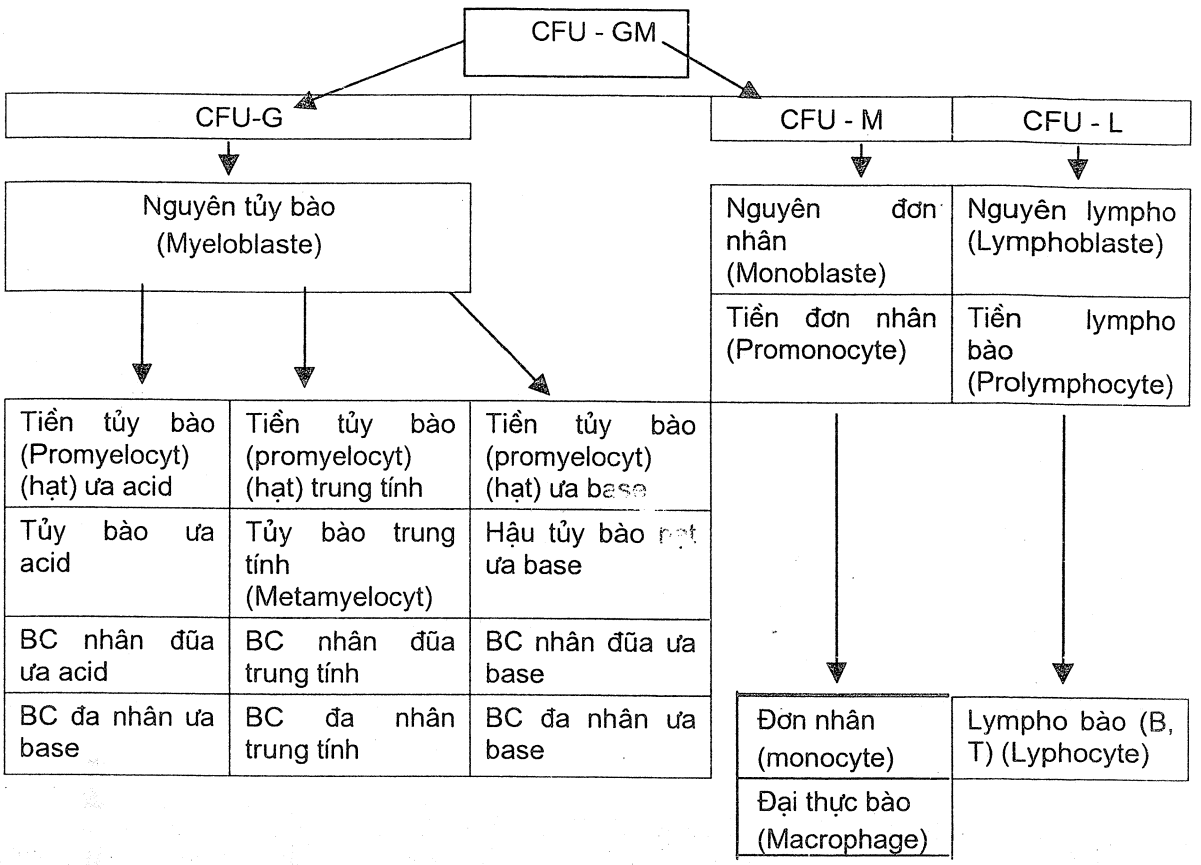
1. NHẮC LẠI VỀ TẠO BẠCH CẦU BÌNH THƯỜNG

1.1. KHÁI NIỆM VỀ MÔ BẠCH CẦU

1.1.1. Tên gọi và các bước phát triển

Khi làm tiêu bản tủy, máu, hoặc cơ quan lympho, các tế bào bạch cầu được phân biệt bằng hình thái.

http://tieulun.hopto.org



Sơ đồ phát triển của các dòng bạch cầu

1.1.2. Chức năng

Bạch cầu là tế bào của hệ miễn dịch, có chức năng chủ yếu là loại trừ kháng nguyên, chống lại sự xâm nhiễm vủa vi sinh vật gây bệnh bằng cách tạo ổ viêm, thực bào, sinh lymphokin gây độc hoặc sinh kháng thể.

Chỉ những bạch cầu đã biệt hoá cao mới dời khỏi nơi sinh sản để ra máu ngoại vi và tới các mô thực hiện chức năng của mình. Đó là những tế bào ở cuối chuỗi biệt hoá : đa nhân, đơn nhân, lympho bào.

a) Chức năng dòng tủy

Khi biệt hoá đến tiền tủy bào, hay rõ hơn nữa là tủy bào thì các hạt ở bào tương bắt đầu xuất hiện do vậy còn có tên là dòng có hạt .Dựa vào sự bắt màu của các hạt đó người ta chia ra 3 loại : *trung tính*, *ưa acid* và *ưa base*. Đến bạch cầu nhân hình que thì tế bào bắt đầu ra máu ngoại vi để sau vài giờ nhân sẽ thắt lại thành bạch cầu đa nhân với số hạt ở bào tương đầy đủ nhất. Chính các hạt có vai trò quan trọng nhất trong hoạt động chức năng của mỗi loại bạch cầu đa nhân.

Tốc độ sinh sản của dòng trung tính ở một người 75 kg mỗi ngày đạt tới 120 tỷ tế bào trưởng thành ($120x10^9$/ngày) do vậy, bạch cầu này đông đảo nhất ở máu : chiếm 2/3 tổng số bạch cầu ở đây với 2 chức năng chủ yếu :

http://tieulun.hopto.org

(1) Tuần hành ở máu

(2) Thực bào ở ổ viêm. Chỉ những bạch cầu 2 và 3 múi có đủ số hạt với lượng enzym có hoạt tính tiêu hủy cao mới thực sự có khả năng thực bào. Bạch cầu non hơn (nhân đũa) hay già hơn (nhân 4, và 5 múi) không thực bào hoặc thực bào rất kém. Có nhiều yếu tố kích thích khả năng thực bào như : kháng thể, C3b, LPS... (xem bài Viêm, sách giáo khoa Sinh lý bệnh; và bài Miễn dịch tự nhiên, sách giáo khoa Miễn dịch học). Bình thường, bạch cầu này tồn tại trong máu khoảng 4 - 8 giờ rồi vào các mô khác nhau để tiếp tục sống 4 - 6 ngày. Nếu xảy ra viêm thì chúng vào mô (ổ viêm) sớm hơn, nhiều hơn, và là đội quân chủ lực làm nhiệm vụ thực bào, nhưng khi đó đời sống của chúng ở mô rút ngắn chỉ còn một vài giờ. Do những tín hiệu (chủ yếu từ đại thực bào), tủy xương sẽ nhanh chóng bổ sung cho máu một lượng bạch cầu trung tính nhiều gấp bội thể hiện bằng :

(1) Số lượng tăng gấp 2-6 lần mức bình thường

(2) Tỷ lệ bạch cầu nhân đũa tăng lên mạnh mẽ. Nhờ các yếu tố protein như : thụ thể, các phân tử chức năng ở bề mặt và ở bào tương, các hạt... mà bạch cầu trung tính có thể bắt giữ đối tượng thực bào, nhập bào, hợp nang để tiêu hủy đối tượng. Nếu những protein này bị thiếu, hoặc do khuyết tật bẩm sinh (hiếm), hoặc do những tác nhân bệnh lý tác động thì quá trình thực bào sẽ không thực hiện được hay thực hiện rất kém, gây suy giảm miễn dịch tạm thời hay lâu dài.

Nói chung, tủy xương luôn luôn có sẵn (dự trữ) một lượng rất lớn bạch cầu đa nhân trung tính, có thể tung ra máu chỉ sau vài phút hay vài chục phút khiến bạch cầu này tăng rõ rệt (gấp 1,5 đến 3 lần) trong máu; chẳng hạn sau ăn, hoạt động thể lực, xúc cảm... Trong viêm, kích thích còn mạnh hơn và tiếp tục duy trì, tủy xương sẽ có đáp ứng tích cực tức là sản xuất mới các bạch cầu thể hiện bằng tăng thành phần non trong công thức máu (nhân đũa, hậu tủy bào, và đôi khi cả tủy bào).

Tỷ lệ *non/già* của dòng trung tính ở máu ngoại vi (gọi là *chỉ số chuyển nhân*) nói lên cường độ phản ứng của tủy trong sinh sản dòng này.

Chỉ số chuyển nhân được tính theo công thức của Schilling (dựa vào biểu đồ của arneth), như sau :

CSCN = % non (tủy bào+hậu tủy bào+nhân đũa) / % đa nhân trung tính.

http://tieulun.hopto.org

Chú thích. Arneth xếp các bạch cầu trung tính trên trục hoành từ non tới già (dựa vào hình thái nhân) còn trục tung là tỷ lệ % của mỗi loại ghi ở phiếu xét nghiệm; qua đó vẽ được một đường cong. Vị trí giữa : đường cong bình thường; trong suy tủy nó chuyển sang phải; trong nhiễm khuẩn : sang trái. Hiện nay, công thức bạch cầu thực hiện bằng máy, không phân biệt được tế bào nhân đũa nên đường cong arneth và công thức Schilling không còn tác dụng

b) Chức năng bạch cầu đa nhân ưa acid và ưa base

Không có nhiệm vụ tuần tra trong máu, thời gian có mặt ở máu rất ngắn (vài giờ), với tỷ lệ rất thấp và nói chung không thực thi chức năng; còn thời gian tồn tại ở các mô của chúng dài hơn nhiều (4 - 7 ngày). Đó là những tế bào có các hạt chứa những hoạt chất quan trọng trong việc thực hiện và điều chỉnh phản ứng viêm nói chung và viêm dị ứng nói riêng (xem thêm bài Viêm).. Chẳng hạn, histamin từ các hạt ưa base giúp tăng thấm mạch, còn histaminase từ các hạt ưa acid thì hạn chế histamin khi nồng độ chất này tăng quá mức. Với heparin của bạch cầu ưa base cũng có sự điều chỉnh tương tự từ phía bạch cầu ưa acid.

Ngoài ra, bạch cầu ưa acid có khả năng gắn vào bề mặt một số ký sinh vật và tiết chất độc để tiêu diệt. Nó cũng có khả năng thực bào, nhưng rất kém. Sự thay đổi về lượng của nó ở máu liên quan đến những tình trạng như vừa nói, chẳng hạn, trong viêm cấp bạch cầu ưa acid nhanh chóng từ máu vào mô, phóng thích toàn bộ hạt, khiến tỷ lệ trong máu còn 0%. Trường hợp cơ địa dị ứng, ngoài cơn nó tăng tỷ lệ ở máu nhưng bị huy động đến hết trong cơn dị ứng.

c) Chức năng dòng đơn nhân

Chiếm tỷ lệ chỉ 3 - 5% ở máu trong thời gian chúng quá cảnh (10 - 20 giờ) từ tủy xương tới các mô. Ở mô, chúng hoạt động chức năng dưới dạng đại thực bào, với các nhiệm vụ :

(1) Thực bào các tiểu thể, từ mức phân tử tới mức cụm tế bào (khối lượng đại thực bào gấp 20-30 lần đa nhân)

(2) Trình kháng nguyên cho lympho bào (xem Miễn Dịch)

(3) Tiết monokin điều chỉnh phản ứng tủy xương, phản ứng viêm và phản ứng miễn dịch

(4) Hợp bào với nhau để tạo ra các thực bào khổng lồ (nhiều nhân, gặp trong viêm mạn tính).Đời sống ở mô : hàng tháng.

Ngoài nguồn cung cấp từ tủy, còn có nhiều loại đại thực bào được sinh ra tại chỗ (phổi, liên võng, da...) nhờ vậy đem lại 2 ưu thế :

(1) Chúng thật sự thay thế bạch cầu đa nhân trong bảo vệ từng cơ quan (ví dụ, bệnh nhân tuyệt sản bạch cầu đa nhân vẫn ít nhiễm khuẩn phổi, gan...)

(2) Chúng tham gia thực bào sớm nhất, trước cả bạch cầu đa nhân, tạo ra tín hiệu báo động rất sớm cho tủy xương. Tuy nhiên, khi xét nghiệm công thức bạch cầu, sự thay đổi tỷ lệ của bạch cầu đơn nhân thường ít đem lại ý nghĩa về chẩn đoán hay tiên lượng, vì tỷ lệ này chưa phản ánh mức độ sinh sản và hoạt động thật sự của bạch cầu này.

http://tieulun.hopto.org

d) Chức năng dòng lympho

Tỷ lệ ở máu 25 - 30%. Đó là những lympho bào thuộc đủ mọi clon, tạm dời cơ quan lympho để vào máu (có mặt 30 phút tới vài giờ) với tác dụng tạo nhiều cơ hội tiếp xúc kháng nguyên. Khác với bạch cầu tủy - một khi dời nơi sinh sản thì không quay về - mỗi lympho bào thực hiện nhiều chu trình luân chuyển giữa cơ quan lympho với máu trong cuộc sống tính bằng tuần, tháng, hoặc năm của nó (Xem Miễn dịch học, sách giáo khoa).

1.2. ĐIỀU HOÀ VÀ KÍCH THÍCH TẠO BẠCH CẦU

- *Vitamin B_{12} và B_9*: kích thích tổng hợp ADN nhờ vậy đẩy nhanh quá trình phân bào. Khi thiếu, không những giảm sinh sản hồng cầu mà cả bạch cầu, nhất là dòng có hạt.

- *IL-3* là yếu tố kích thích sự phân chia các cấp tế bào gốc ở tủy. Thí nghiệm cho thấy tế bào gốc toàn năng, CFU-GEMM và các CFU sau đó đều có thụ thể dành cho IL-3. Như vậy nó giúp tăng sinh cả hồng cầu cũng như bạch cầu.

- Trước đây người ta đã chứng minh có yếu tố kích thích biệt hoá bạch cầu với tên gọi *leucopoietin* (giống như erythropoietin kích thích biệt hoá dòng hồng cầu). Nay, thấy leucopoietin gồm rất nhiều chất cụ thể (trên 10), trong đó có 5 chất được coi là có tác dụng mạnh nhất, đều do đại thực bào hoạt hoá sản xuất ra:

(1) TNF (tumor necrosis factor/cachectin)

Là chất đa chức năng với tác dụng ban đầu được phát hiện là làm hoại tử tế bào u, gây suy mòn ở cơ thể mang khối u, gây sốt và kích thích tủy xương sinh bạch cầu dòng G và M.

(2) IL1 (intesleukin 1):

Hoạt hoá T_h, gây sốt và kích thích sinh bạch cầu.

Hai yếu tố trên vừa trực tiếp kích thích tủy xương vừa gián tiếp thông qua một số tế bào khác (tế bào nội mô, nguyên bào xơ, lympho bào T).

(3) GM - CSF (granulocyte - myelocyt - colony stimulating factor)

Yếu tố kích thích đặc hiệu gắn vào thụ thể tế bào gốc CFV-GM.

(4) G-CSF và M-CSF:

Yếu tố kích thích đặc hiệu của riêng tế bào gốc đơn năng CFU-G và CFUM.

2. THAY ĐỔI TẠO BẠCH CẦU BẤT THƯỜNG TRONG BỆNH LÝ

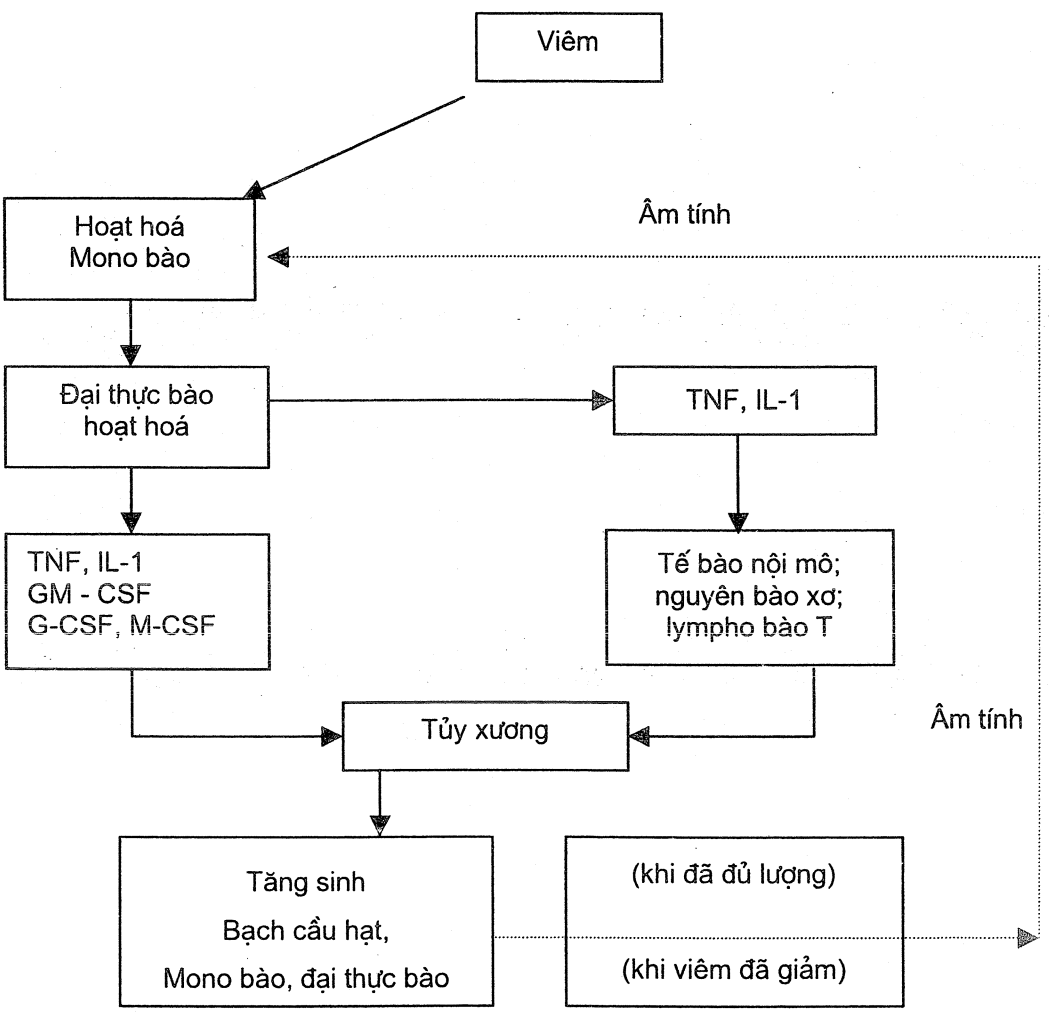
Tạo bạch cầu được coi là bất thường về lượng khi số bạch cầu trong máu lệch khỏi các giá trị sinh lý. Có hai tình trạng: Hoặc là *tăng* bạch cầu, hoặc là *giảm* bạch cầu. Trước mỗi trường hợp tăng hay giảm đều phải tìm hiểu loại bạch cầu nào có vai trò chính gây ra sự biến đổi đó. Muốn vậy phải căn cứ vào tỷ lệ % mỗi loại. Đó là lý do để xét nghiệm *đếm bạch cầu* luôn luôn đi đôi với xét nghiệm *công thức bạch cầu*.

http://tieulun.hopto.org

Ngoài ra, trong nhiều trường hợp phải tìm hiểu cả sự thay đổi về chất của bạch cầu (qua mô tả hình thái và các xét nghiệm Miễn Dịch, Hoá Mô).

Dưới đây là cách phân loại hay được dùng trong rối loạn tạo bạch cầu.

- *Thay đổi về số lượng* (trong máu):
  - Tăng: - có hồi phục
    - không hồi phục
  - Giảm: - có hồi phục
    - không hồi phục
- *Thay đổi về chất*: - suy giảm chức năng bạch cầu
  - bệnh leukemia và các dị sản khác



Cơ chế kích thích sinh sản bạch cầu ở tủy trong phản ứng viêm

http://tieulun.hopto.org

2.1. TĂNG SỐ LƯỢNG Ở MÁU

Xét nghiệm đếm bạch cầu ở máu cho con số bình thường là 6.000-8.000/mm^3, một số kết quả điều tra còn có thể mở rộng giới hạn bình thường tới 5.000-9.000/mm^3. Dựa vào tỷ lệ % của mỗi dòng bạch cầu ta tính được số lượng tuyệt đối từng dòng. Đây mới là con số thật sự cho biết một dòng *ở máu ngoại vi* là tăng hay giảm số lượng. Tuy nhiên, chưa hẳn con số này đã phản ánh trung thực sự sinh sản bạch cầu của toàn cơ thể. Một dòng bạch cầu có số lượng tuyệt đối bị giảm ở máu có thể do kém sản xuất, nhưng cũng có thể do tăng hủy hoại (dù sản xuất vẫn tăng); chẳng hạn, số lượng bạch cầu ưa acid giảm trong viêm cấp, nhất là viêm do dị ứng vì tăng sử dụng mặc dù trong cơn dị ứng tủy xương sản xuất bạch cầu gấp nhiều lần bình thường. Trường hợp tan tiểu cầu do bổ thể (một bệnh miễn dịch gây xuất huyết) số tiểu cầu được sản xuất tăng gấp 2 hay 3 lần vẫn không bù đắp được tình trạng giảm trong máu.

2.1.1. Tăng bạch cầu có hồi phục

Đó là tăng nhưng vẫn có khả năng trở về bình thường.

Không kể các tình trạng tăng bạch cầu trong ăn uống, xúc cảm, hoạt động thể lực (mang tính sinh lý) thì tăng bạch cầu hay gặp nhất là trong viêm, phổ biến là viêm do nhiễm khuẩn và ngay sau đó là viêm do dị ứng. Cuối cùng, có thể gặp tăng bạch cầu trong những bệnh phát triển ác tính của chính mô bạch cầu.

a) Tăng bạch cầu trung tính

* Khi nhiễm khuẩn cấp, nếu biện pháp miễn dịch đặc hiệu chưa hình thành, cơ thể sẽ chống lại vi khuẩn chủ yếu bằng miễn dịch không đặc hiệu, trong đó hàng đầu là thực bào với vai trò báo động của đại thực bào tại chỗ và sau đó là sự huy động chủ yếu bạch cầu đa nhân trung tính.

Biểu hiện của tăng bạch cầu trung tính gồm:

(1) Tỷ lệ % của nó tăng cao trong máu. Những nhiễm khuẩn nặng và cấp, nếu tủy xương phản ứng mạnh mẽ có thể làm tỷ lệ trung tính ở máu từ 2/3 (65%) tăng lên 3/4 hay 4/5 (75 hay 80%) tổng số bạch cầu.

(2) Hậu quả sự tăng sản của dòng này (đông đảo nhất) là làm cho tổng số bạch cầu cũng tăng theo; từ 5.000-7.000 có thể lên tới 10.000, 20.000 và thậm chí 50.000/mm^3).

(3) Các thành phần non của dòng trung tính vào máu nhiều hơn, thể hiện ở chỉ số chuyển nhân lệch sang trái (từ 4-7%, nay có thể 10, 15 hay 20%). Có trường hợp, tủy xương huy động cả tiền tủy bào vào máu, mặc dù các tế bào con này chưa có khả năng thực bào. Trên tiêu bản, mật độ bạch cầu tăng rõ rệt, kết hợp với những tế bào rất non gợi lên hình ảnh tăng sinh ác tính ở tủy (bệnh leukemia). Thực ra đó chỉ là phản ứng rất mạnh của tủy xương, do vậy gọi là "phản ứng dạng leukemia".

http://tieulun.hopto.org

Thực bào trong viêm do nhiễm khuẩn thực chất là sự chạy đua về số lượng giữa bạch cầu trung tính với sự sinh sôi vi khuẩn. Dấu hiệu nói lên viêm còn đang ở giai đoạn cấp gồm:

(1) Số lượng bạch cầu và tỷ lệ trung tính không giảm đi, mà tiếp tục tăng

(2) Quan trọng hơn nữa là chỉ số chuyển nhân càng có xu hướng lệch sang trái

(3) Về lâm sàng, ổ viêm tiếp tục sưng tấy và nóng, sốt còn cao và có thể dao động.

* Tăng thành phần trung tính còn gặp trong một số trạng thái bệnh lý khác:

- Nhiễm một số virus (đây chỉ tăng phản ứng).

- Trong các trạng thái có hoạt tử mô (sau phẫu thuật, nhồi máu cơ tim, bệnh ác tính, lupus ban đỏ...), vai trò là giúp thực bào các thành phần hoại tử.

- Thuốc glucocorticoid (tăng giai đoạn đầu, do huy động)...

b) Tăng bạch cầu ưa acid

- Có thể gặp trong nhiễm ký sinh vật, nhất là khi chúng sinh trưởng và phát triển ở các mô (nhiễm amip gan, ấu trùng giun đũa lên phổi... vân vân); có trường hợp tỷ lệ bạch cầu này đạt tới 30 hay 50% trong máu; và vẫn còn đạt 7-10% khi sự đề kháng của cơ thể cân bằng với hoạt động của ký sinh vật.

- Cũng hay gặp tăng trong các bệnh dị ứng; thường thì tỷ lệ bạch cầu ưa acid tăng rõ rệt ở giai đoạn ngoài cơn và sắp xuất hiện cơn, nhưng giảm mạnh (thường là 0%) lúc có cơn cấp tính. Điều đó không có nghĩa là tủy giảm sản xuất, mà do sự huy động (vào mô, khử hạt) cao hơn mức sinh sản. Với enzym histaminase và aryl-sulfatase chứa trong hạt, bạch cầu này có vai trò rất lớn khi phản ứng viêm mạnh quá mức.

c) Tăng bạch cầu ưa base

Bình thường, loại bạch cầu này rất hiếm gặp trong máu vì tốc độ sinh sản không cao và thời gian có mặt ở máu không dài. Đồng thời cũng hiếm gặp các trường hợp bệnh lý làm số lượng nó tăng lên; người ta nêu một số trường hợp: leukemia tủy mạn tính, xơ tủy (myelosclerosis), dị sản tủy (myelodisplasia) mày đay nhiễm sắt (pigmentosa urticaria)... Tuy nhiên, những thay đổi này không phải đặc trưng quan trọng của bệnh để có thể dùng chẩn đoán hay tiên lượng.

d) Tăng bạch cầu đơn nhân (mono bào) :

Có thể gặp trong lao, viêm nội tâm mạc bán cấp, một số bệnh mạn tính khác... nhưng ít ý nghĩa thực tiễn. Tăng được trưng trong bệnh nhiễm virus mononucleose, cytomegalovirus; và bệnh leukemia dòng đơn nhân (nhưng xếp vào tăng không hồi phục).

e) Tăng lympho bào:

Nhiều khi gặp trong một số bệnh mạn tính, khi đã qua giai đoạn phản ứng tủy xương (tăng dòng có hạt): viêm gan mạn, giang mai...; cũng gặp tăng không đặc

http://tieulun.hopto.org

trưng trong một số bệnh do virus: sởi, quai bị, cúm...; nhưng ít ý nghĩa về thông tin. Tăng đặc trưng nhất là các bệnh tăng sinh ác tính dòng lympho (xét vào tăng không hồi phục).

2.1.2. Tăng bạch cầu không hồi phục (Bệnh leukemia)

Đó là bệnh tăng số lượng bạch cầu, với đặc điểm là tăng rất cao và nói chung chỉ giảm tạm thời, ngắn hạn, cho đến khi tử vong. Dạng bệnh hay gặp nhất có tên leukemia (leucémie - tiếng Pháp); Trong đó dòng bị bệnh tăng rất cao về lượng và thay đổi rất nhiều về chất. Bệnh còn có tên leucose, "bệnh bạch huyết", hay bệnh ung thư bạch cầu.

Thực chất, đây là sự phát triển ác tính của một dòng, thậm chí là một clon (trong vô số clon) của một dòng bạch cầu. Đến nay, khái niệm mở rộng sang cả dòng tiểu cầu và hồng cầu (đều gọi là leukemia).

a) Nguyên nhân

Đã phân định được trên 30 tác nhân gây bệnh, trước hết là leukemia thể tủy, gồm 3 nhóm lớn:

- Virus: đã phân lập được một số virus gây bệnh leukemia tủy (và lympho) cho người và động vật; đã tìm hiểu cơ chế gây bệnh của virus khi chúng làm biến đổi nhân tế bào (gây đột biến, tác động vào gen điều hoà...).

- Tia xạ: nhiễm mạn tính có tần suất gây bệnh gấp hàng chục hay trăm lần nhiễm cấp tính; với hoá chất cũng vậy.

- Hoá chất, nhất là nhóm gây alkyl - hoá. Quá trình diễn ra đã được tìm hiểu và thống kê. Thoạt đầu, sau khi nhiễm hoá chất (ví dụ, dưới dạng thuốc chữa bệnh) làm giảm sinh hồng cầu đưa đến thiếu máu; sau đó là giai đoạn giảm sinh của tủy đưa đến giảm mọi dòng tế bào ở máu khiến nghĩ đến suy tủy; cuối cùng là loạn sản ở tủy xương và chuyển thành leukemia.

- Các yếu tố tăng trưởng và thụ thể của nó: yếu tố tăng trưởng nội sinh hay ngoại lai trong những điều kiện nhất định có thể kích thích tăng sinh một cách bệnh lý các tế bào tủy.

Như vậy, nguyên nhân gây leukemia cũng là nguyên nhân gây ung thư nói chung.

b) Phân loại bệnh, theo 2 tiêu chuẩn:

- *Nơi bị bệnh:* là tủy hay mô lympho, từ đó phân thành hai nhóm lớn:

  - leukemia nguồn gốc tủy (myelogenous leukemia);

  - leukemia nguồn gốc lympho (lymphogenous leukemia).

Trong mỗi loại lại chia ra các loại nhỏ, theo tên của từng dòng bạch cầu cụ thể (dòng hạt, dòng tiểu cầu, đơn nhân, lympho B, hay lympho T...).

- *Cấp tính hay mạn tính:* dựa vào hình thái tế bào là non (chưa biệt hoá hay ít biệt hoá: blaste) hay già (đã biệt hoá tương đối cao: cyte) chứ không hẳn là diễn biến

http://tieulun.hopto.org

nhanh hay kéo dài. Tuy nhiên, trên thực tế, nếu sự ác tính hoá rơi vào giai đoạn non thì bệnh thường diễn biến nhanh, cấp, tiên lượng xấu; ngược lại, cũng hay gặp bệnh diễn biến chậm, kéo dài, nếu sự ác tính hoá xảy ra khi tế bào đã biệt hoá cao.

Hầu hết trường hợp bệnh leukemia có tăng bạch cầu, do vậy nó được xếp vào nhóm tăng bạch cầu. Tuy nhiên, đôi khi cá biệt có số lượng bạch cầu bình thường, hoặc giảm bạch cầu. Dù vậy, lâm sàng và chất lượng bạch cầu đều cho thấy đây là bệnh ác tính.

c) ***Đặc điểm tế bào***

Cũng mang các đặc tính của tế bào ung thư nói chung; gồm:

- *Quá sản* (hyperplasia): Sinh sản mất điều hoà, với số lượng lớn và không bị các tác nhân điều chỉnh làm cho giới hạn lại. Điều này thể hiện ở số lượng tế bào ác tính tăng cao không ngừng, trước hết là tăng trong mô sinh sản ra chúng (tủy, hạch...), tiếp đó là tràn ra máu ngoại vi. Thường đây là lúc phát hiện ra bệnh (muộn); sau đó là sự lấn át các dòng khác nằm bên cạnh nó (leukemia dòng hạt sẽ gây thiếu máu do sự quá sản dòng này làm cho không gian của dòng hồng cầu bị thu hẹp); và sau cùng, quá sản đưa đến sự di căn khỏi vị trí ban đầu để tạo ra những ổ sinh sản mới.

- *Kém biệt hoá* (anaplasia): một tính chất khác của tế bào ung thư, trong đó tế bào kém điển hình so với các tiêu chuẩn hình thái thông thường mà lẽ ra nó phải có. Một hậu tủy bào bị anaplasia vẫn mang những nét ở nhân, hạt, hay bào tương giống như của tủy bào, thậm chí của tiền tủy bào.

- *Dị sản* (metaplasia): tế bào phát triển đã đến giai đoạn cuối cùng nhưng vẫn không điển hình và đặc trưng cho mô sinh ra nó, mà mang nững nét của một mô khác. Trong bệnh leukemia dòng hạt, tế bào có thể mang những nét hình thái của lympho bào, thậm chí của tế bào gan.

Đến nay, bổ sung cho sự phân loại tế bào dựa vào hình thái (nhiều khi khó chính xác) người ta có cách phân định bằng dấu ấn trên bề mặt tế bào: đó là xác định nhóm các phân tử protein có tên CD, bằng kháng thể thích hợp. Qua đó, có thể nói chính xác tên và giai đoạn của tế bào bệnh. Ví dụ:

- Tế bào gốc: có CD 34 ($CD34^+$);

- Tế bào dòng hạt bao giờ cũng mang CD33 và CD13;

- Tế bào dòng đơn nhân: đặc trưng bằng CD15, ngoài CD33 và 13...

2.1.3. Leukemia nguồn gốc tủy

Gồm các loại:

Leukemia dòng tủy (chính xác là dòng hạt),

http://tieulun.hopto.org

Leukemia dòng đơn nhân,

Leukemia dòng tiểu cầu,

Leukemia dòng hồng cầu (cũng được xếp vào đây, theo quan niệm hiện nay).

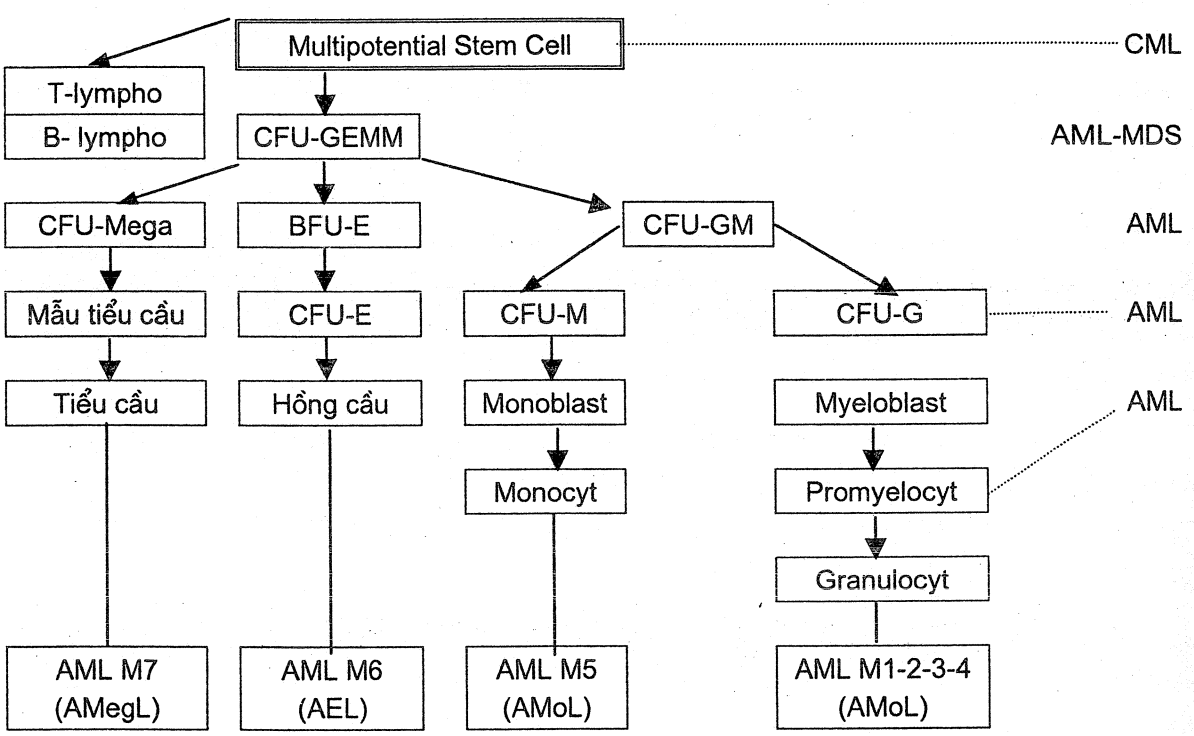
Trong mỗi loại lại được chia thành cấp tính và mạn tính.

a) Bệnh sinh cấp và mạn tính trong leukemia nguồn gốc tủy:

Hiện nay người ta cho rằng.

- Nếu tác nhân bệnh lý gây đột biến ở tế bào gốc vạn năng (toàn năng) sẽ gây ra thể mạn tính và chỉ có một thể;

- Còn nếu rơi vào các hậu duệ của nó thì gây ra thể cấp tính và gồm nhiều thể.



Sơ đồ bệnh sinh học của leukemia tủy cấp

CML: Leukemia tủy mạn tính: AML: Leukemia tủy cấp tính. M1-7: các loại AML

http://tieulun.hopto.org

Động học tế bào của các leukemia cấp nguồn gốc tủy

Phân loại	Tên gọi	Viết tắt	Tiêu chuẩn ở tủy xương
AML M1	Leukemia nguyên tủy bào (myeloblastic leukemia)	AML	≥30% bạch cầu ở tủy là myeloblast
AML M2	Leukemia Nguyên tủy bào có chín (myeloblastic leukemia with maturation	AML	≥30% bạch cầu ở tủy là myeloblast >10% bạch cầu ở tủy là promyelocyt <20% là các yếu tố đơn nhân
AML M3	Leukemia tiền tủy bào (promyelocytic leukemia)	APL	Đa số tế bào tủy là promyelocyt
AML M4	Leukemia tủy bào (myelocytic leukemia)	AMML	≥30% tế bào có nhân ở tủy là blast; thành phần bạch cầu có hạt 20%
AML M5	Leukemia mono bào (monocytic leukemia)	AMoL	≥30% bạch cầu ở tủy là monoblast, promonocyt, monocyt
AML M6	Erythroleukemia	AEL	Trên 50% số tế bào có nhân ở tủy là hồng cầu; hoặc ≥30% tế bào còn lại (ngoài hồng cầu) là blast
AML M7	Leukemia mẫu tiểu cầu (megacaryoblastic leukemia)	AMegL	≥30% tế bào nhân ở tủy là mẫu tiểu cầu

Chú thích: Có tác giả thêm AML M0 là thể leukemia cấp của các tế bào gốc chung, non nhất, nên chưa rõ thuộc dòng nào.

b) Thể cấp tính:

Các nhà huyết học Anh, Pháp, Mỹ đưa ra hệ thống phân loại bệnh và gọi là các leukemia cấp nguồn gốc tủy (Acute myelogenous leukemia, viết tắt AML được nhiều người theo. Thể lệch này gồm các loại ký hiệu từ M1 đến M7, phân biệt nhau theo tính chất:

- Dòng huyết bào nào ở tủy bị ác tính hoá;
- Mức độ biệt hoá của các huyết bào bệnh;

Bảng trên tóm tắt một số tiêu chuẩn chủ yếu của các loại lekemia nguồn gốc tủy, cấp tính.

Đến nay, đã có nhiều tiến bộ trong điều trị bệnh leukemia cấp, đáng lưu ý là ghép tủy, nhất là ghép tế bào gốc (lấy từ giai đoạn trước ác tính hoá), sau khi dùng tia xạ và hoá chất diệt mọi tế bào ở tủy. Lý tưởng nhất là tách được tế bào gốc ở bản thân bệnh nhân.

c) Thể mạn tính

Theo quan niệm hiện nay thì bệnh leukemia nguồn gốc tủy, thể mạn tính (viết tắt CML: Chronic Myelogenous Leukemia), là sự rối loạn phân triển clon bắt nguồn từ một tế bào gốc toàn năng mới được tạo ra. Clon mới sinh này phát triển theo hướng ác tính hoá, trong khi các clon khác vẫn bình thường.

http://tieulun.hopto.org

Bệnh có hai đặc trưng:

1) sản xuất quá mức, với số lượng không hạn chế các tế bào có hạt và các tiền bối của nó.

2). Về hình thái, các tế bào nói chung vẫn tương đối bình thường; nhưng về chức năng thì có sai sót nhất định.

Mọi leukemia nguồn gốc tủy mạn tính đều diễn biến theo một hành trình ba giai đoạn, này đã được biết rõ: 1) thoạt đầu là giai đoạn kinh diễn với sự tăng mạnh mẽ các bạch cầu hạt trong tủy và trong máu 2) tiếp đó là giai đoạn "đệm" (trước khi bước vào giai đoạn chuyển thành cấp) với sự hiện diện tăng dần của các tế bào chưa trưởng thành; 3) cuối cùng là những đợt cấp diễn tăng vọt các tế bào non nhất (-blast).

Như đã nói, bình thường tế bào gốc phải có khả năng phân bào mạnh mẽ (để tự duy trì), đồng thời phải có khả năng biệt hoá để bổ sung cho máu ngoại vi. Do vậy, về sinh lý bệnh, hiện nay cho rằng khuyết tật gốc của leukemia tủy mạn tính là sự bành trướng khối tế bào gốc dòng tủy do phân bào quá mức của một clon, nhưng sự biệt hoá chúng thành các tế bào hậu duệ lại tương đối bình thường.

2.1.4. Leukemia nguồn gốc lympho

a) Về bệnh sinh:

Đó là sự phát triển ác tính của một clon (trong vô số clon bình thường của quần thể lympho bào toàn cơ thể). Các bằng chứng cho thấy các tế bào bệnh lý thuộc cùng một clon, ví dụ có sIg tuyệt đối giống nhau; nếu biệt hoá tới tương bào rồi mới ác tính hoá thì chúng sản xuất các phân tử kháng thể tuyệt đối giống nhau (đơn clon). Xem thêm: Hội chứng tăng sinh lympho bào. Sách giáo khoa Miễn dịch học, trang 214 - 229.

b) Thể cấp tính

Leukemia thể cấp nguồn gốc lympho (viết tắt ALL: Acute Lymphogenous Leukemia) gồm hai nhóm, tùy theo tế bào ác tính hoá là T hay B. Từ đó, ta có nhóm T - ALL và nhóm B - ALL.

Nói chung, thể cấp có các tính chất:

- Hay gặp ở trẻ 2 - 6 tuổi, do sự phân triển clon của tế bào gốc đơn năng dòng lympho;

- Theo thống kê, khoảng 20% là T - ALL, còn lại là B - ALL (80%);

- Tiên lượng: hiện nay 50% bệnh nhân sống trên 10 năm.

Xếp loại: 3 nhóm, tên gọi L1, L2, L3.

- L1: Trẻ dưới 15 tuổi, máu và hạch nhiều lymphoblast; kích cỡ tế bào đều nhỏ, nhân tròn hay bầu dục, quan nhân là một quầng bào tương rất kiềm (nói lên khả năng phân chia), không chứa hạt.

- L2: hay gặp ở người lớn. Lymphoblast không đồng nhất về kích cỡ, nói chung là to, khối bào tương lớn, nhân lớn và rất rõ nét.

http://tieulun.hopto.org

- L3: (do Burkit mô tả từ lâu): tế bào blast lớn, nhiều hình dạng; bào tương chứa nhiều không bào.

c) Thể mạn tính:

- Gặp ở người lớn.
- Sự phân triển rơi vào giai đoạn muộn của quá trình biệt hoá tế bào.
- Cơ quan lympho tăng sinh (khối lượng to lên: hạch, gan, lách...).
- Rất liên quan với trạng thái suy giảm miễn dịch ở người già.

2.2. GIẢM SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU.

2.2.1. Giảm tổng số và giảm từng dòng

a) Giảm tổng số:

Khi số bạch cầu ở máu chỉ còn dưới 5.000 cho mỗi mm^3; có tác giả đưa ra mức dưới 3.000. Trường hợp nặng nhất gọi là tuyệt sản bạch cầu, nếu số lượng dưới 1.000 và hoàn toàn không có thành phần trẻ ở máu ngoại vi.

b) Giảm từng dòng

Trong khi các dòng khác vẫn có số lượng bình thường, hoặc còn tăng lên. Muốn có kết luận về giảm dòng nào phải tính ra số lượng tuyệt đối của dòng đó mà không chỉ dựa vào tỷ lệ % của nó. Ví dụ, trong nhiễm HIV, tổng số lympho bào khá lâu vẫn nằm trong giới hạn bình thường, nhưng có thể lượng tế bào T, và nhất là T_H (CD4) đã bắt đầu giảm thật sự.

Mỗi loại nói trên lại có thể chia ra:

(1) Giảm có hồi phục

(2) Giảm không hồi phục

mà sự phân định chủ yếu dựa vào có mặt hay không có thành phần non ở máu; rất nhiều trường hợp phải xét nghiệm cả tủy mới rõ có hồi phục hay không.

2.2.2. Về cơ chế có các loại:

- Giảm do bị hủy hoại nhiều mà tốc độ sinh sản không bù kịp. Điều này thường rơi vào những dòng có tốc độ sản xuất chậm, ví dụ tốc độ sản xuất bạch cầu ưa acid bình thường chỉ bằng 1% của bạch cầu trung tính, do vậy số lượng của nó rất hay bị giảm trong viêm cấp, nhất là viêm dị ứng. Trường hợp số hủy hoại quá lớn thì tốc độ sinh sản mạnh mẽ như lympho bào cũng không bù đắp kịp (trong hội chứng AIDS).

- Cơ chế thứ hai là do giảm sản xuất tới mức không bù đắp được số tiêu hủy, mặc dù tốc độ tiêu hủy không tăng. Ví dụ khi hủy xương bị nhiễm xạ, bị ức chế do một số hoá chất.

http://tieulun.hopto.org

- Trường hợp vừa giảm sản xuất, vừa tăng hủy hoại thì càng sớm biểu hiện giảm số lượng bạch cầu. Chẳng hạn trong nhiễm khuẩn thương hàn.

Người ta cũng hay chia ra:

(1) Giảm bạch cầu do tủy: Biểu hiện bằng số lượng mọi huyết bào nguồn gốc tủy đều giảm trong máu, kể cả hồng cầu và tiểu cầu (ví dụ trong suy tủy), trong khi đó số lượng lympho bào vẫn bình thường (ở đây, có tăng tỷ lệ % lympho bào, nhưng chỉ là tăng biểu kiến)

(2) Giảm bạch cầu dòng lympho: Ví dụ trong trường hợp hoạt động thể lực ở cường độ cao (mặc dù sự tăng cao số bạch cầu hạt đã che lấp sự giảm lympho bào, nếu ta chỉ nhìn vào tổng số chung của bạch cầu).

2.2.3. Giảm số lượng bạch cầu trung tính

Đó là khi số tế bào này chỉ còn dưới 2.000 hoặc dưới 1.500/mm^3.

Bình thường, nó chiếm số lượng lớn nhất ở máu (2/3 tổng số, hoặc tối thiểu là 2.500), với tốc độ sản xuất $16x10^8$/Kg thể trọng và thời gian $T_{1/2}$ là 7 giờ; do vậy giảm bạch cầu trung tính thường làm giảm tổng số bạch cầu do các dòng khác không bù đắp được.

- Trong trường hợp giảm sút hoặc suy sụp chức năng tạo huyết của tủy, bạch cầu này giảm chung với các huyết cầu cùng nguồn gốc tủy với nó. Theo dõi động học sự có mặt của bạch cầu nhân đũa (và hồng cầu lưới), ta có thể phán đoán về mức độ suy và khả năng hồi phục chức năng tủy.

- Một số hoá chất và thuốc có độc tính với tủy, chủ yếu khi dùng quá liều, nhất là dùng quá lâu: Hoá chất chống u, pyramidon, phenothiazin... Nhiễm tia xạ cũng là một nguyên nhân quan trọng, nhất là nhiễm mạn tính. Ta biết, tế bào tủy có tỷ lệ rất cao ở trạng thái phân bào - là trạng thái rất nhạy cảm với các tác nhân phá hủy.

- Trong trường hợp nhiễm khuẩn: Khi mức độ nhiễm khuẩn vượt quá rất nhiều khả năng đề kháng của cơ thể. Ví dụ, trong một số nhiễm khuẩn huyết (phát hiện được vi khuẩn khi cấy máu), nhiễm khuẩn ở cơ thể suy kiệt miễn dịch (trong bệnh lao kê, AIDS)... cũng có thể gặp khi độc tố vi khuẩn có ái tính cao với tế bào non dòng trung tính (thương hàn, cúm ác tính...). Sau khi tủy xương tung hết dự trữ ra máu (24 giờ) ta thấy bạch cầu trung tính không tăng mà còn giảm đưa đến giảm tổng số bạch cầu.

- Thiếu vitamin B_{12}: giảm rất nặng các huyết bào nguồn gốc tủy; bên cạnh sự giảm nặng nề của hồng cầu (gọi là thiếu máu ác tính) thì ấn tượng rõ nhất là giảm bạch cầu trung tính.

http://tieulun.hopto.org

2.2.4. Giảm số lượng bạch cầu ưa acid

Đây là loại bạch cầu bị ức chế sản xuất mạnh mẽ do hormon glucocorticoid (của vỏ thượng thận), do vậy sẽ giảm, hoặc mất hẳn:

- Khi đưa hormon này vào cơ thể (như một thuốc);

- Trong các trạng thái cơ thể sản xuất nhiều hormon này (stress, nhiễm khuẩn cấp, hội chứng Cushing, cơn dị ứng nặng... Trong dị ứng, bạch cầu này còn giảm số lượng do bị sử dụng (bám vách và vào mô).

2.2.5. Giảm bạch cầu ưa base, lympho bào và mono bào

- *Bạch cầu ưa base* đôi khi giảm số lượng trong vài trường hợp (và ít ý nghĩa): tiêm kéo dài heparin, ACTH, corticoid, bệnh cường giáp...

- *Giảm mono bào và lympho bào:* ít gặp và ít ý nghĩa trong bệnh lý.

2.2.6. Giảm chất lượng bạch cầu trung tính

Đó là những rối loạn bẩm sinh ảnh hưởng tới chức năng tế bào (chủ yếu là chức năng thực bào). Cơ thế chủ yếu là do thiếu các protein (ở bề mặt hoặc ở bào tương và ở hạt) phụ trách những khâu nhất định trong quá trình thực bào và tiêu đối tượng.

Một số dạng giảm chất lượng bạch cầu trung tính.

Rối loạn	Khuyết tật	Biểu hiện
Thiếu CD11/CD18	Không bám dnch, không có hoá ứng động	Viêm rốn, phản ứng bạch cầu. di truyền lặn
Hyper Ig (hội chứng Job)	Thay đổi hoá ứng động, tăng IgG chống tụ cầu, giảm IgE chống tụ cầu	Tăng IgE chung (>2.500 đơn vị/ml); tăng BC ưa base; eczem; áp xe lạnh; vẻ mặt thô kệch. Di truyền lặn.
Thiếu hạt	Giảm/mất hạt, bất thường hạt	Nhiều bạch cầu hai múi, giảm hoạt tính phosphatase kiềm. Rất hiếm gặp.
Viêm lợi thiếu niên	Hoá ứng động kém	Viêm lợi rất nặng, dai dẳng; đôi khi nhiễm khuẩn nhiều nơi (hệ thống).
Hội chứng Chediak-Higashi	Hạt khổng lồ, kém hoá ứng động, giảm số lượng bạch cầu trung tính, giảm hoạt tính protease, giảm khả năng tiêu.	Bạch tạng, kéo dài thời gian chảy máu
Thiếu hụt enzym Myeloperoxidase	Giảm/mất enzym này, kéo dài giai đoạn diệt khuẩn trong tế bào.	Lâm sàng không rõ; có thể kèm các khuyết tật khác (tiểu đường).
Bệnh u hạt mạn tính (chronic granu-lomatous disease)*	Kéo dài giai đoạn diệt khuẩn trong tế bào	Liên quan nhiễm sắc thể X, di truyền lặn, suy giảm khả năng tạo peroxid, test Nitroblue tetrazoliun (NBT) giảm rõ rệt

** Từ thời trẻ, dễ bị nhiễm khuẩn sinh mủ, dai dẳng; chuyển thành viêm mạn tính; tạo ra các u và cuối cùng có thể đe dọa cuộc sống.*

http://tieulun.hopto.org

Phần 4. Sinh lý bệnh tiểu cầu và đông máu

1. CẦM MÁU VÀ ĐÔNG MÁU

1.1. CÁC GIAI ĐOẠN VÀ Ý NGHĨA BẢO VỆ.

Quá trình máu chảy khỏi mạch đến khi tự ngừng chảy phải trải qua 4 giai đoạn, mỗi giai đoạn đều có ý nghĩa sinh lý nhất định.

Co mạch: xảy ra ngay sau khi mạch máu bị tổn thương (thủng, vỡ, đứt...), nhờ phản xạ thần kinh và sau đó là nhờ các chất tiết ra từ mô tổn thương và cuối cùng từ tiểu cầu. Tác dụng là tạm thời hạn chế lượng máu chảy khỏi mạch trong khi chờ đợi các cơ chế lấp kín và hàn gắn nơi tổn thương.

Tạo nút tiểu cầu: Tiểu cầu tập trung vào nơi tổn thương nhờ khả năng bám dính vào bề mặt tổn thương và bám dính vào nhau, qua đó tạo ra cái nút mà Hayem đã mô tả lần đầu. Nút có tác dụng hạn chế chảy máu. Nếu tổn thương rất nhỏ, chỉ riêng nút tiểu cầu cũng đủ cầm máu, do vậy có thể không có (hoặc ở mức tối thiểu) các giai đoạn sau thực tế, trong hầu hết trường hợp chảy máu bệnh lý, nút tiểu cầu không đủ khả năng làm ngừng chảy máu. Tuy nhiên, nút tiểu cầu là một điều kiện tiên quyết để các giai đoạn sau có thể khởi phát.

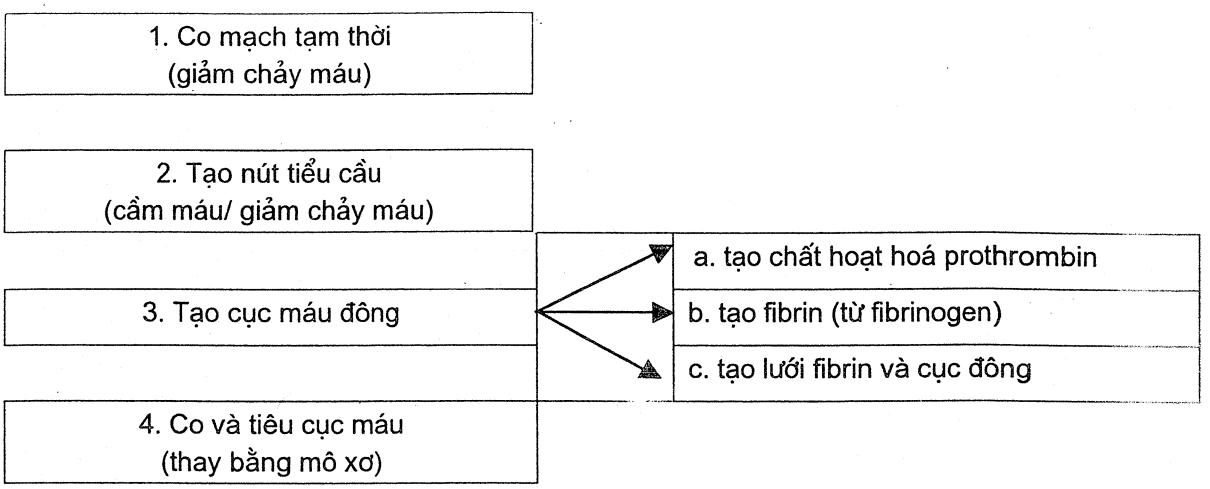
Tạo cục máu đông: là giai đoạn quan trọng nhất trong cầm máu và có vai trò rất lớn nếu tổn thương tương đối lớn. Nó được bắt đầu rất sớm để có cục máu đông sau 3-6 phút, hoặc sau 10-15 phút (tùy mức độ tổn thương). Vai trò: cục máu là cái nút lấp kín nơi tổn thương, làm cầm máu hẳn. Tuy nhiên, nút này chỉ là tạm thời vì vẫn có thể bong ra. Trường hợp một mạch lớn bị rách thủng rộng thì các yếu tố đông máu chưa kịp hình thành đầy đủ cục máu đông đã bị dòng máu thoát mạch cuốn trôi đi (cần có sự can thiệp nhân tạo để giúp thực hiện giai đoạn này). Cục máu đông sau một hay vài giờ sẽ co nhỏ nhờ một chất do tiểu cầu tiết ra, khiến huyết thanh trong cục máu bị loại bỏ; tác dụng làm co kéo vách mạch, giúp cố định vững chắc các núi cầm máu. Tuy nhiên, sớm muộn, phần tế bào trong cục đông cũng tiêu đi do thiếu nuôi dưỡng. Cục đông sẽ được thay thế bằng mô sẹo.

Giai đoạn tạo cục đông gồm 3 bước, sẽ được nói kỹ hơn (ở phần sau) vì sẽ có nhiều ý nghĩa trong xét nghiệm, chẩn đoán và điều trị các rối loạn về đông máu.

Tạo mô xơ (tạo sẹo) trong cục máu đông. Cục đông tiêu đi tạo điều kiện cho mô xơ hình thành và lớn dần trong cục máu đông, cuối cùng thay thế cục đông và tạo ra mô sẹo vĩnh viễn.

http://tieulun.hopto.org

Bốn giai đoạn cầm máu



Sơ đồ đại cương các giai đoạn đông máu

1.2. CƠ CHẾ CẦM MÁU VÀ ĐÔNG MÁU

1.2.1. Hình thành nút tiểu cầu

a) Thành phần tiểu cầu

Tiểu cầu là những mảnh nhỏ hình đĩa mỏng tách ra từ bào tương tiểu cầu mẹ trong quá trình nó thoái hoá ở tủy xương. Số lượng: 150.000-300.000/mm^3 máu. Tiểu cầu chứa các thành phần, gồm:

(1) Các phân tử actin và myosin: giúp tiểu cầu tự co nhỏ lại và tác dụngphóng thích các chất khi tiểu cầu bám dính;

(2) Tàn dư của lưới nội tương và bộ Golgi do "mẹ" chuyển sang: vẫn còn khả năng sản xuất các enzym và lưu giữ Ga^{++};

(3) Ty lạp thể và hệ enzym giúp hình thành ATP và nhất là ADP;

(4) Hệ thống enzym tổng hợp Prostaglandin (một hormon tại chỗ) với nhiều tác dụng khác nhau trên vách mạch máu quanh đó (nơi tiểu cầu bám);

(5) Một protein quan trọng khác là "yếu tố ổn định fibrin" (fibrin-stabilising factor) sẽ nói sau.

Đời sống ở máu của tiểu cầu tối thiểu là 8 ngày, có thể 12 ngày. Sau khi từ tủy xương ra máu, một số lớn tiểu cầu được dự trữ ở xoang lách sẽ được giải phóng theo nhu cầu để vào lại máu; nếu không được sử dụng, tiểu cầu già sẽ bị hệ võng nội mô ở lách và gan bắt giữ và tiêu hủy.

http://tieulun.hopto.org

b) Cơ chế tạo nút tiểu cầu

Bề mặt trơn nhẵn của lớp nội mạc mạch máu không để tiểu cầu bám dính; đó là một điều kiện để máu không tự đông lại trong mạch. Khi vách mạch tổn thương, làm thay đổi bề mặt tế bào nội mạc và bộc lộ các sợi collagen, tiểu cầu sẽ tiếp xúc và lập tức thay đổi cấu hình: Chúng phồng lên thành hình cầu, dễ bám dính vào bề mặt tổn thương nhờ mọc ra vô số chân giả hình núm; hệ actin-myosin làm giải phóng các hoạt chất (ADP) đồng thời sản xuất thromboxan A_2, cả hai gây tác dụng lên các tiểu cầu khác để chúng tiếp tục bám vào những tiểu cầu đầu tiên để hình thành nút tiểu cầu. Nếu tổn thương vách mạch tương đối nhỏ (ví dụ, trong xét nghiệm đo "thời gian chảy máu" người ta dùng kim gây vết thương tối thiểu lên dái tai), thì sự cầm máu ở đây chủ yếu là do nút tiểu cầu. Cũng theo cách này, những tổn thương vi thể ở vách các tiểu mạch xảy ra thường xuyên trên khắp cơ thể đã được hàn gắn lại từng giây từng phút. Nếu số lượng tiểu cầu dưới 50.000/mm^3, có thể có hiện tượng chảy máu vi thể ở các mô của cơ thể (ban xuất huyết, có thể quan sát ở dưới da). Trường hợp tổn thương vách mạch lớn hơn thì nút tiểu cầu chưa đủ hàn gắn, mà cần hình thành bổ sung một cục máu đông để lấp lại. Nếu một động mạch tương đối lớn bị vỡ thủng thì phải có sự hỗ trợ nhân tạo mới tránh được mất máu gây sốc hoặc chết do tụt huyết áp.

1.2.2. Tạo cục máu đông

a) Đại cương:

Giai đoạn này bắt đầu sớm hay muộn tùy thuộc vai trò trước đó của nút tiểu cầu. Nó bắt đầu ngay sau 15-20 giây nếu tổn thương vách mạch là lớn (nghĩa là tác dụng lấp của nút tiểu cầu là không đáng kể); hoặc sau 1-2 phút nếu tổn thương nhẹ hơn (nút tiểu cầu có vai trò đáng kể).

Trong cả hai trường hợp đều có sự tham gia của :

(1) Các hoạt chất do mô tổn thương tiết ra

(2) Các hoạt chất do nút tiểu cầu tiết ra

(3) Các chất đông máu có sẵn trong huyết tương (phần lớn có nguồn gốc gan).

Các bước xảy ra quan sát được sau khi máu chảy ra khỏi mạch gồm:

(1) Ngưng tập tiểu cầu vào nơi tổn thương

(2) Hình thành các sợi fibrin ở vị trí ngưng tập tiểu cầu

(3) Tạo cục đông để tạm lấp lỗ thủng

(4) Co cục đông để hàn gắn lỗ thủng

(5) Tiêu cục đông, thay bằng mô xơ để tạo sẹo vĩnh viễn. Cơ chế hoá học trong từng bước đã được biết rõ. Tùy mức tổn thương và cỡ mạch, các bước trên có thể dài ngắn khác nhau. Một tổn thương nhỏ được cầm máu sau 3-6 phút, cục máu đông co lại sau 20 phút. Tiểu cầu, ngoài vai trò tạo cái nút ban đầu, vẫn có vai trò quan trọng trong từng bước sau đó.

http://tieulun.hopto.org

Cả thảy tới trên 50 chất khác nhau tham gia vào các bước trên, nhưng có thể chia chúng thành 2 nhóm chính, tồn tại cân bằng nhau trong máu: các chất gây đông (procoagulant) và các chất *chống đông* (anticoagulant).

Sự mất cân bằng của hai nhóm này có thể dẫn đến những tình trạng bệnh lý:

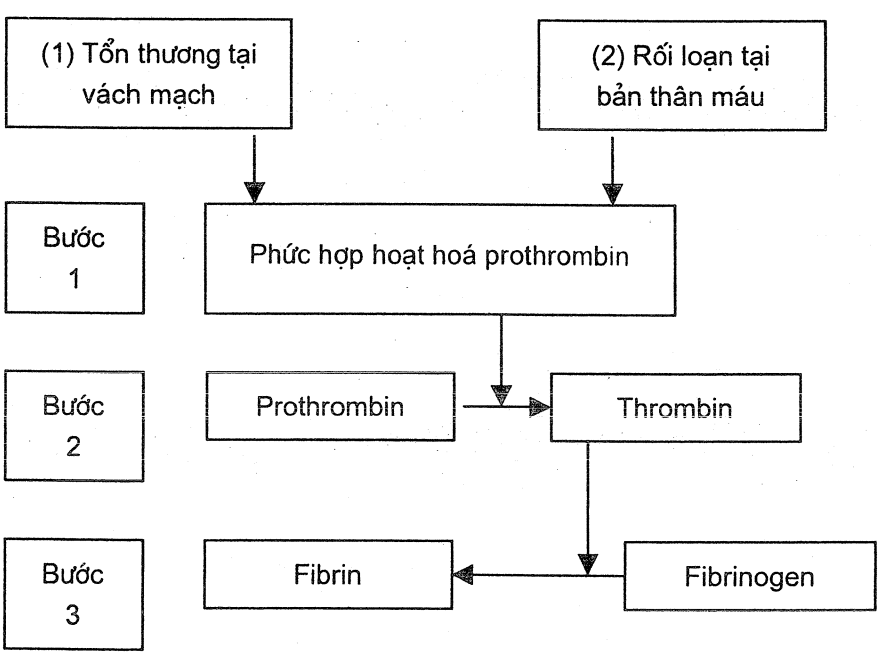
(1) Máu tự phát đông lại trong mạch (tạo huyết khối)

(2) Máu không đông hoặc chậm đông khi có tổn thương mạch.

b) Cơ chế chung đông máu:

Gồm 3 bước.

- *Bước 1: Hình thành phức hợp hoạt hoá Prothrombin.* Bắt đầu ngay khi có tổn thương tại vách mạch hoặc/và rối loạn tại máu trong mạch. Bước này có tới trên 10 yếu tố gây đông bị hoạt hoá để tạo ra một phức hợp phân tử mới gọi là chất hoạt hoá prothrombin (prothrombin activator). Chức năng của nó là biến prothrombin thành thrombin. Cần lưu ý là có tới 2 cơ chế khác nhau để hình thành chất hoạt hoá prothrombin; hay có hai con đường khởi phát sự đông máu: (1) từ tổn thương vách mạch từ ngoài mạch và (2) do rối loạn tại máu từ trong lòng mạch. Sẽ được nói thêm ở dưới.



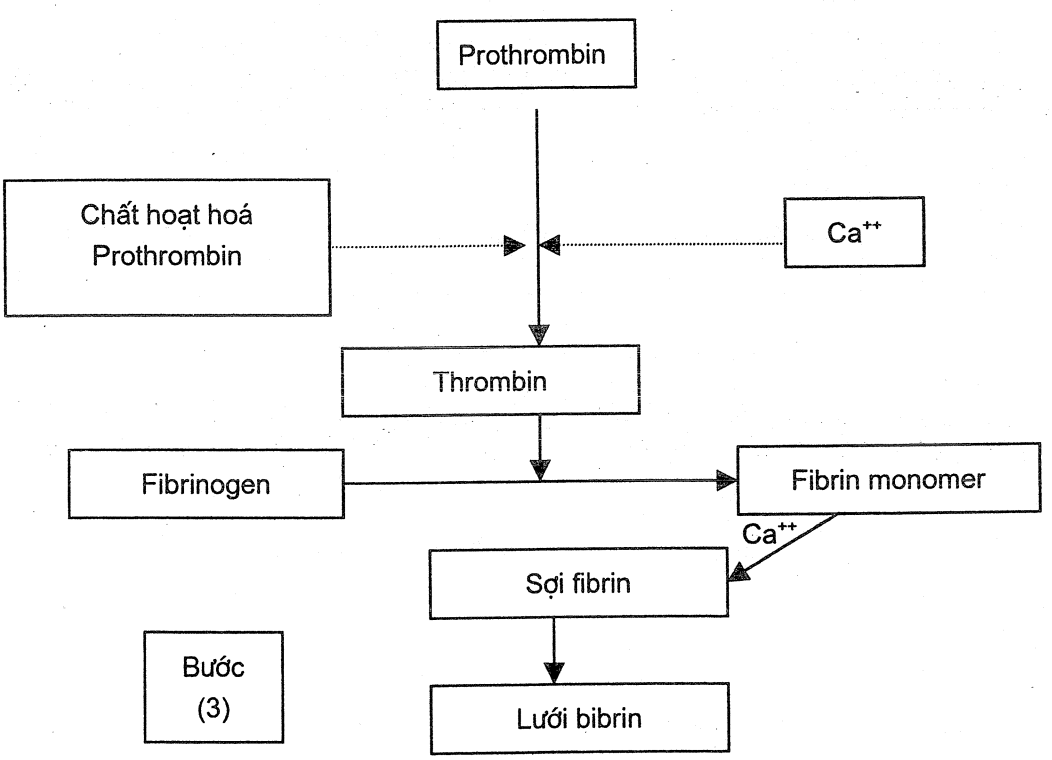
Sơ lược ba bước tạo cục đông
1. Tạo chất hoạt hoá prothrombin (từ 2 đường); 2- tạo thrombin; 3- tạo fibrin

- Bước 2: *hình thành thrombin.* Chất hoạt hoá prothrombin nói trên là một enzym, có vai trò cắt nhỏ phân tử prothrombin (phân tử lượng 68.700) thành 2 phân tử không bền (33.700) và sẽ bị cắt nhỏ tiếp để thành thrombin. Gan thường xuyên tạo

http://tieulun.hopto.org

ra prothrombin và chất này cũng thường xuyên được cắt nhỏ để tạo ra các cục đông vi thể nhằm sửa chữa các tổn thương chảy máu vi thể xảy ra thường xuyên trong khắp cơ thể. Nếu chức năng gan suy giảm nặng thì một biểu hiện là giảm quá thấp hàm lượng Prothrombin có thể gây chảy máu tự phát và kết quả xét nghiệm *thời gian đông máu* sẽ tăng lên. Trường hợp chức năng gan bình thường, nếu hàm lượng prothrombin vẫn giảm thì chủ yếu so thiếu vitamin K.

- Bước 3: hình thành fibrin. Thrombin khi được tạo ra cũng là một enzym mà tác dụng duy nhất là cắt nhỏ fibrinogen (340.000, hình cầu dạng thoi) thành các đơn phân fibrin (fibrin monomere) để rồi chúng sẽ trùng hợp lại thành dạng sợi. Cuối cùng, các sợi fibrin liên kết lại thành một lưới fibrin trong không gian 3 chiều, với các nhánh nối ngang được tạo ra dưới sự xúc tác của yếu tố do tiểu cầu tiết ra (*yếu tố ổn định fibrin*: fibrin - stabilising factor). Lưới này chính là nơi bắt giữ huyết tương, các thành phần hữu hình của máu (và nhiều hoạt chất khác) để thành cục đông. Gan là cơ quan duy nhất tạo ra fibrinogen đưa vào máu; nếu gan suy thì tình hình cũng tương tự như đối với prothrombin (đã nói trên).



Bước 2 và 3

Vì phân tử lượng fibrinogen rất lớn nên trong dịch gian bào hầu như không có chất này từ máu ra. Do vậy dịch này không đông (kể cả khi bị lấy ra khỏi cơ thể); trường

http://tieulun.hopto.org

hợp dịch gian bào đông lại (dịch màng phổi, màng bụng) là do tính thấm thành mạch đã tăng lên đáng kể, chỉ gặp trong bệnh lý.

c) Co cục máu

Bắt đầu ngay sau khi hình thành đầy đủ cục máu đông và kết thúc sau 20 phút tới 2 giờ, tuỳ kích thước cục đông. Chất retractozym do tiểu cầu tiết ra là nhân tố gây co. Thời gian co cục máu kéo dài (trong xét nghiệm) nói lên tiểu cầu giảm về lượng hoặc về chất.

d) Hai con đường khởi phát sự hình thành cục máu đông

Có nhiều yếu tố tham gia: hoặc có sẵn trong huyết tương, hoặc mô bị tổn thương phóng thích ra, hoặc do tiểu cầu sản xuất. Mỗi yếu tố có thể có nhiều tên, gồm cả ký hiệu bằng chữ số La Mã. Những yếu tố quan trọng nhất tham gia khởi phát quá trình đông máu được ghi bảng dưới.

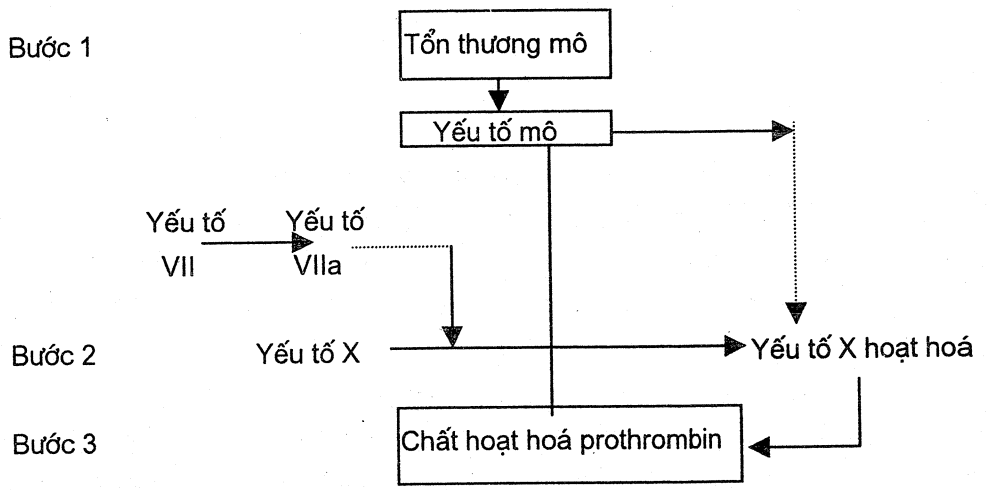
Để hình thành *chất hoạt hoá prothrombin*, có hai con đường, tùy thuộc vào tổn thương gây đông rơi vào vách mạch (thường do từ ngoài mạch), do vậy có tên *cơ chế ngoại lai;* hay là rơi vào bản thân máu và nội mạc (thường do nguyên nhân trong lòng mạch) do vậy, có tên *cơ chế nội tại.*

Tên các yếu tố đông máu

Tên hay dùng	Tên gọi khác	Tên hay dùng	Tên gọi khác
Fibrinogen	Yếu tố I	Yếu tố VIII	Yếu tố chống hemophylic; Globulin chống hemophilic; Yếu tố chống hemophilic A
Prothrombin	Yếu tố II	Yếu tố IX	Thromboplastin huyết tương; Yếu tố Chrismas; Yếu tố chống hemophilic B
Yếu tố mô	Yếu tố III; Thromboplastin mô	Yếu tố X	Yếu tố Stuart; Yếu tố Prower;
Calci	Yếu tố IV	Yếu tố XI	Thromboplastin antecedant huyết tương (PTA); Yếu tố chống hemophilic C
Yếu tố V	Proaccelerin; yếu tố không bền (labile) AC-globulin (Ac-G)	Yếu tố XII	Yếu tố Hageman
Yếu tố VII	Serum prothrombin conversion accelerator; Proconvertin; yếu tố bền	Yếu tố XIII	Yếu tố làm bền fibrin

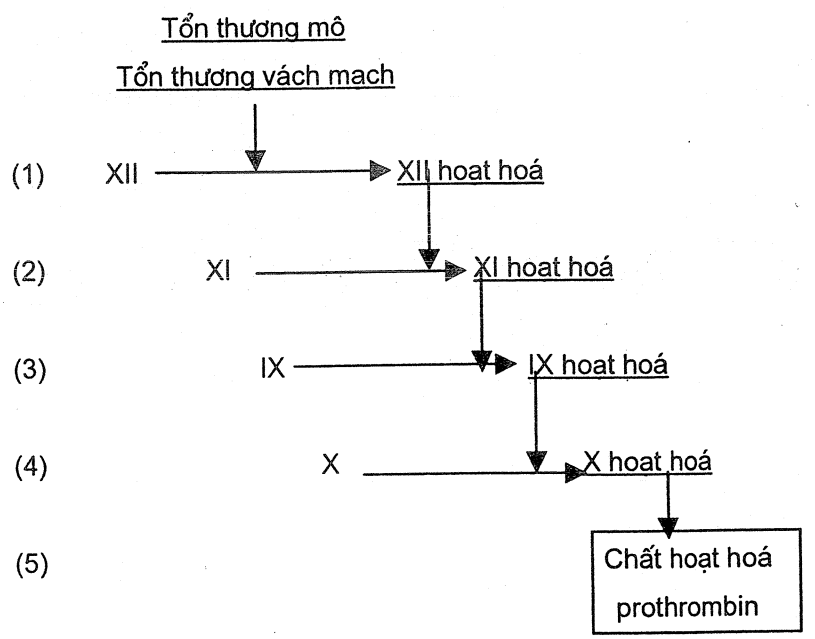
http://tieulun.hopto.org

- *Cơ chế ngoại lai* (extrinsic mechanism): vách mạch và mô quanh đó tổn thương tiết ra các chất làm hoạt hoá rất mạnh yếu tố VII ở huyết tương, từ đó con đường diễn ra nhanh và đơn giản (3 bước).



Cơ chế nội tại (chưa đầy đủ)

- *Cơ chế nội tại* (intrinsic mechanism): Không có chất do mô tổn thương hỗ trợ, các yếu tố có sẵn trong máu bị hoạt hoá chậm hơn và qua 5 bước.



Cơ chế nội tại (chưa đầy đủ)

http://tieulun.hopto.org

Trên thực tế, hai cơ chế có sự tương tác. Trường hợp khi cơ thể bị chấn thương, cơ chế ngoại lai diễn ra nhanh (phụ thuộc vào lượng yếu tố mô do mô tiết ra) và ngay sau đó lôi cuốn cả cơ chế nội tại qua sự hoạt hoá yếu tố XII. Trái lại, trong trường hợp máu tự đông trong mạch (bệnh) hoặc đông lại khi đựng trong ống nghiệm thì cơ chế nội tại lại là chủ yếu và diễn ra chậm hơn (sau 1-6 phút).

1.2.3. Chống đông tự phát và đông lan rộng trong mạch

Một khi cục đông đã hình thành, điều cần thiết là không để nó mở rộng và lan ra nơi khác. Một cơ thể bình thường cũng cần ngăn cản sự đông máu tự phát. Trong cơ thể luôn luôn vận hành một cơ chế chống đông và trong giai đoạn cuối của đông máu cơ chế này càng được tăng cường. Một số yếu tố đã biết gồm:

- *Bề mặt trơn nhẵn* của lớp tế bào lót trong các mạch máu (tế bào nội mạc) làm cho tiểu cầu không bám dính vào đó được. Hỗ trợ tác dụng này là một số protein bám lên tế bào này với vai trò ngăn cản con đường khởi phát nội tại. Tế bào này còn nhiều hoạt động khác, gồm cả về miễn dịch và đông máu, ví dụ tiết chất hoạt hoá plasminogen. Khi chúng bị tổn thương, sự trơn nhẵn và các protein chống bám dính sẽ mất đi, tạo điều kiện cho tiểu cầu bám dính và hoạt hoá yếu tố XII của đường đông máu nội tại; ngoài ra nội mạc còn tiết ra các yếu tố gây đông hỗ trợ đông máu để tránh mất máu.

- *Những chất chống thrombin.* Hai chất mạnh nhất: a) sợi fibrin một khi hình thành có thêm tác dụng chống thrombin để cục đông không lan rộng ra khỏi phạm vi cần thiết. Cụ thể, khi cục đông đã hình thành thì 80 hay 90% thrombin mới sinh bị bắt giữ trong lưới fibrin và bị hủy ở đó, chỉ còn 10-20% lưu hành, tránh cho cơ thể một hội chứng bệnh lý có tên"đông máu lan tỏa".b) Hỗ trợ tác dụng này của fibrin là một α-protein có tên *antithrombin II* (antithrombin-heparin cofactor) có vai trò bất hoạt nốt lượng thrombin còn tự do trong máu (trong vòng 10-12 phút).

- *Heparin.* Bình thường nồng độ rất thấp, không đủ gây chảy máu tự phát, nhưng tính kháng đông đủ mạnh. Nhưng khi có nguy cơ đông máu lan tỏa (trong phản vệ chẳng hạn) nó được sản xuất gấp bội. Phân tử heparin có bản chất polysaccharid tích nhiều điện âm nên kết hợp với artithrombin III và làm tăng tác dụng chất này lên hàng trăm hay hàng ngàn lần, nhờ vậy sự thanh toán thrombin là hầu như tức thời. Heparin được tổng hợp từ bạch cầu ái kiềm trong máu và tế bào mast nằm chủ yếu ở quanh mao mạch mô liên kết trong khắp cơ thể, nhất là ở gan và phổi - nơi hứng rất nhiều máu tĩnh mạch chứa vô số cục đông vi thể.

1.2.4. Tan cục máu đông

Sau khi co lại, cục máu tiêu đi, tạo điều kiện cho sự phát triển của mô xơ bên trong đó. Tác nhân làm tiêu là chất plasminogen, hay còn gọi là profibrinolysin (dạng chưa hoạt động), được hoạt hoá để thành dạng hoạt động có tên plasmin hay fibrinolysin - có hoạt tính tiêu fibrin rất mạnh. Plasminogen bị bắt giữ một lượng lớn

http://tieulun.hopto.org

khi lưới fibrin vừa hình thành xong nhưng chỉ chuyển sang dạng hoạt động khi cục máu đông đã hình thành vững chắc (sau 24 giờ). Đó là nhờ một chất hoạt hoá (tên gọi plasminogen activator) do mô tổn thương và tế bào nội mạc tiết ra. Trên thực tế, thường xuyên xảy ra sự đông máu vi thể gây tắc nhiều vi mạch khắp cơ thể, nhưng chúng sẽ được mở thông nhờ plasmin. Ta dễ hiểu vì sao trong máu phải tồn tại thường trực một lượng plasminogen nhất định.

2. SINH LÝ BỆNH TẠO TIỂU CẦU VÀ RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU

2.1. CÁC XÉT NGHIỆM THÔNG THƯỜNG.

2.1.1 Để khảo sát sự cầm máu do tiểu cầu và thành mạch, có thể:

- *Đo độ bền thành mạch* (dấu hiệu dây thắt: dùng dây thắt gây tăng áp lực máu trong mạch, nếu thành mạch kém bền vững sẽ xuất hiện các chấm xuất huyết).

- *Đếm số lượng tiểu cầu* (bình thường 150-300 x $10^3/mm^3$;

- *Đo thời gian chảy máu* ở vết thương tối thiểu (bình thường dưới 4 phút);

2.1.2. Để khảo sát cơ chế nội tại, có thể đo:

- *Thời gian cephalin-kaolin* (khảo sát chung các yếu tố XII, XI, IX, VIII, X, V, II. Phải làm kèm một chứng; nếu khác biệt 8-10 giây coi là bất thường. Nếu có điều kiện có thể đo hoạt tính hay hàm lượng từng yếu tố.

2.1.3. Để khảo sát cơ chế ngoại lai, có thể:

- *Đo thời gian Quick;* do tỷ lệ prothrombin (khảo sát các yếu tố II, V, VII, X) Coi mẫu cứng là 100%, nếu dưới 70% là bất thường.

- *Đo nồng độ fibrinogen.*

2.1.4. Để khảo sát các rối loạn khác

Dựa trên sự hiểu biết cơ chế sinh lý bệnh của mỗi loại rối loạn, cần chọn định hướng (hoặc đo hoạt tính) từng yếu tố riêng lẻ (để xác định bệnh hemophilia, cần đo yếu tố VIII hay IX; hội chứng đông máu rải rác/lan tỏa thể hiện bằng giảm đồng loạt mọi yếu tố đông máu, nhất là tiểu cầu...

- Từ lâu đã định lượng (hoặc do hoạt tính) fibrinogen, calci ion-hoá và một số yếu tố khác... Với các kỹ thuật mới, nhất là kỹ thuật miễn dịch học, có thể định lượng hầu hết yếu tố quan trọng khác trong máu.

2.1.5. Phân loại rối loạn đông máu

Dựa vào kết quả xét nghiệm vụ kết quả thăm khám lâm sàng, người ta đưa ra hai cách phân lại chính.

http://tieulun.hopto.org

a) Có thể phân ra:

Tình trạng tăng đông (hypercoagulability status)

Tình trạng giảm đông (hypocoagulability status)

Theo cơ chế, mỗi loại trên lại phân ra: Do thành mạch, do tiểu cầu, do các yếu tố đông máu và kháng đông.

b) Một cách phân loại khác

Chia ra do *tăng* và *giảm* (số lượng và chất lượng) từng nhóm yếu tố: thành mạch, tiểu cầu, các yếu tố đông máu và kháng đông...

Dưới đây dùng cách phân loại thứ nhất.

2.2. TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG (HYPER COAGULABILITY STATES)

Có thể do - tăng hoạt động tiểu cầu; hoặc

- tăng hoạt động của các yếu tố đông máu; hoặc.

- tăng hoạt động đồng loạt tiểu cầu và mọi yếu tố đông máu.

2.2.1. Tăng hoạt động đồng loạt tiểu cầu và mọi yếu tố đông máu

Gặp trong hội chứng đông máu rải rác/lan tỏa (DIC: disseminated intravascular clotting). Triệu chứng gây ấn tượng là bệnh nhân bị chảy máu không cầm lại được mà cơ chế là do các yếu tố đông máu bị tiêu thụ quá mức, đến cạn kiệt. Trong đó số trường hợp, hội chứng bắt đầu bằng sự hoạt hoá tiểu cầu ở phạm vi toàn thân. Chúng bám vách đến mức làm số lượng trong máu giảm tụt hẫng. Đồng thời, các yếu tố đông máu cũng bị hoạt hoá theo, với cường độ rất cao, để tạo ra 3 hậu quả:

(1) Tạo ra *vô số cục đông vi thể* ở khắp cơ thể, đẩy hầu hết các mô và cơ quan voà tình trạng thiếu oxy nặng nề.

(2) Sự tiêu thụ các yếu tố đông máu ở mao mạch quá lớn khiến nồng độ của chúng ở máu toàn thân rất giảm làm *máu trở nên khó đông và sự xuất huyết*. Do cơ chế như vậy nên đây là loại xuất huyết có thể làm ngừng bằng heparin.

(3) Hệ plasminogen bị lôi kéo vào cuộc làm cho rất nhiều cục máu đông bị tiêu cấp diễn mà hậu quả là *các sản phẩm tiêu hủy fibrin tăng vọt trong máu*, cùng với các mảnh vỡ hồng cầu (từ cục đông phải phóng ra). Cũng do vậy, trước đây người ta xếp DIC vào nhóm bệnh tiêu fibrin cấp diễn, nay biết rằng đó chỉ là hậu quả.

Hội chứng DIC luôn luôn là thứ phát, do nhiều cơ chế dẫn tới: Sự đưa vào máu một lượng quá lớn thromboplastin mô (trong viết thương dập nát rộng, bỏng rộng, can thiệp ngoại khoa rộng...), độc tố một số virus và vi khuẩn gram âm (sốc nhiễm khuẩn, sốt xuất huyết), sự hủy hoại rộng (nhiễm độc thai, lupus nặng, ung thư giai đoạn muộn...).

http://tieulun.hopto.org

2.2.2. Tăng hoạt động tiểu cầu

Về cơ thế, thường là do rối loạn dòng chảy trong mạch hoặc tổn thương nội mạc. Đó là những điều kiện thuận lợi để tiểu cầu bám dính và ngưng tập đồng thời hoạt hoá cơ chế đông máu nội tại. Vài ví dụ:

- Trong xơ vữa động mạch thì các mảng xơ vữa vừa cản trở và làm rối loạn dòng chảy, lại vừa là nơi hấp dẫn tiểu cầu bám vào. Hậu quả là gây huyết khối tại chỗ; mặt khác tiểu cầu sản xuất yếu tố tăng trưởng cơ trơn lại làm vách mạch nơi xơ vữa dày lên, càng thu hẹp lòng mạch gây rối loạn lòng chảy tại chỗ để tiểu cầu càng có điều kiện bám dính. Trong bệnh van tim hoặc lắp van tin nhân tạo cũng có thể xẩy ra tình trạng tương tự.

- Tổn thương thành mạch (do nghiện thuốc lá, tăng cholesterol - huyết, bệnh tiểu đường, phản ứng bệnh lý của hệ miễn dịch, thiếu oxy tại chỗ...) cũng gây bám dính và hoạt hoá tiểu cầu dẫn đến khởi phát đường nội tại để đưa đến huyết khối.

- Trường hợp tắc mạch ở bệnh nhân bất động lâu trên giường cũng có cơ chế tương tự. Bệnh nhân cố định chi dưới do gẫy xương đùi nếu bất động lâu trên giường có thể tạo huyết khối ở tĩnh mạch đùi, nếu bong ra có thể gây biến chứng phổi. Bệnh nhân sau cắt lách cũng dễ bị huyết khối do tăng số lượng và chức năng tiểu cầu, giống như ở phụ nữ sau một cuộc đẻ khó (chưa rõ cơ chế). Tăng hoạt động tiểu cầu rất hay đi đôi với tăng hoạt động các yếu tố đông máu (xem dưới).

2.2.3. Tăng hoạt động các yếu tố đông máu

Hay gặp khi ứ trệ tuần hoàn kéo dài, nhất là khi cơ thế bất động lâu. Nồng độ các yếu tố này tăng lên ở vùng ứ trệ do hậu quả của sự thoát nước ra khỏi thành mạch (do áp lực thủy tĩnh và do thiếu oxy) và chúng bị hoạt hoá là do tiểu cầu có điều kiện bám vào mạc nội mạc (máu chảy chậm, nội mạc thay đổi do thiếu oxy). Cũng do vậy, huyết khối hay hình thành ở tĩnh mạch hơn là ở động mạch. Các chất tránh thai chứa hormon nữ cũng có tác dụng hoạt hoá các yếu tố đông máu, nhất là khi quá 35 tuổi và nghiện thuốc lá.

2.3. TÌNH TRẠNG GIẢM ĐÔNG (HYPOCOAGULABILITY STATES)

2.3.1. Giảm đông do giảm hoạt động tiểu cầu

a) Do giảm số lượng

Có thể gặp trong bệnh Werloff, với biểu hiện giảm số tiểu cầu rõ rệt (dưới 50.000) đưa đến kém bền vững thành mạch (dấu hiệu dây thắt dương tính). Khi bệnh phát, biểu hiện bằng các chấm xuất huyết trong các mô ở phạm vi toàn cơ thể nhưng mắt thường chỉ có thể quan sát thấy các chấm màu tím (tử ban/ban tím) ở dưới da. Trước đây, bệnh được xếp vào nhóm "vô căn" (idiopathic), nay coi là bệnh tự miễn vì đa số trường hợp tìm thấy kháng thể chống tiểu cầu trong máu, tỷ lệ mắc ở nữ bao giờ cũng cao hơn ở nam và điều trị kết quả bằng corticoid. Bị kháng thể bám vào, tiểu cầu rất dễ bị lách bắt giữ và tiêu hủy đi.

http://tieulun.hopto.org

Cũng gặp giảm tiểu cầu đưa đến ban tím trong suy tủy, bệnh leukemia cấp, cường lách (hủy nhiều tiểu cầu), nhiễm độc một số hoá chất và thuốc.

b) Do giảm chất lượng

Số lượng tiểu cầu có thể bình thường, nhưng quan sát được những hình ảnh bất thường. Về xét nghiệm thấy thời gian chảy máu kéo dài và cục máu co chậm.

Điển hình là bệnh suy nhược tiểu cầu có tên Glanzmann (Glanzmann's-thrombasthenia disease): di truyền lặn, tiểu cầu kém khả năng bám dính, kém ngưng tập khi xử lý với ADP và collagen...

Trong bệnh von Willibrand, khả năng bám dính của tiểu cầu cũng suy giảm rõ rệt.

2.3.2. Giảm số lượng và chức năng các yếu tố đông máu

a) Do di truyền

- Đáng lưu ý là bệnh Hemophilia. Dạng cổ điển là hemophilia A do thiếu bẩm sinh yếu tố VIII. Gen tổng hợp nó nằm trên sắc thể X, do vậy đây là bệnh của nam giới do mẹ truyền sang. Mức độ nặng tùy thuộc vào nồng độ yếu tố VIII trong máu bệnh nhân. Thể nhẹ không chảy máu tự phát, nhưng chảy kéo dài nếu có vết thương nhẹ (đứt tay, nhổ răng). Thể nặng có thể chảy máu khi va đập (vết bầm tím) và chảy máu nguy hiểm khi có vết thương, phẫu thuật, kể cả có thể chảy máu tự phát. Dạng hemophilia do thiếu bẩm sinh yếu tố IX được gọi là hemophilia B, cũng di truyền lặn và do mẹ truyền cho con trai, nhưng với biểu hiện nhẹ hơn dạng A.

b) Do kém tổng hợp

Gặp trong suy gan, vì gan tổng hợp đa số các yếu tố đông máu. Dễ chảy máu là một trong các biến chứng của suy gan. Thiếu vitamin K cũng làm gan giảm hoặc ngừng sản xuất một số yếu tố đông máu, trước hết là prothrombin, rồi yếu tố VII, IX và X. Triệu chứng đầu tiên của bệnh thiếu vitamin K là chảy máu tự phát.

c) Do tiêu thụ quá mức

Gặp trong hội chứng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) đã nói ở trên. Sự tiêu thụ để hình thành vô số cục đông vi thể làm cho cơ thể cạn kiệt mọi yếu tố đông máu và tiểu cầu, đưa đến chảy máu thứ phát.

d) Do các thuốc chống đông

Nhiều chất chống đông đã được sử dụng như thuốc nhằm khắc phục tình trạng tăng đông bệnh lý (ví dụ, chữa và phòng huyết khối). Hay dùng nhất là aspirin (và các thuốc cùng cơ chế: ngăn cản sự ngưng tập tiểu cầu), heparin (ngăn tại thrombin) và các coumarin (biệt dược; warfarin; tác dụng ngăn tổng hợp yếu tố VIII, IX, X ở gan). Cần có sự theo dõi chặt chẽ bằng xét nghiệm để khỏi chuyển sang tình trạng giảm đông bệch lý.

http://tieulun.hopto.org

2.3.3. Chảy máu do rối loạn thành mạch

Thành mạch có vài trò khu trú máu trong mạch, không kể khi tổn thương làm máu thoát ra ngoài, còn có nhiều trường hợp bẩm sinh hay mắc phải làm nó mất chức năng.

Bệnh di truyền gây chảy máu mao mạch tự nhiên có tên "xuất huyết dãn mao mạch" (hemorragic telangiectasia) là một ví dụ. Bệnh Scholein - Henoch đến nay được coi là do quá mẫn của thành mạch, gây ra những chấm xuất huyết dưới da. Còn đốm xuất huyết người già là sự suy thoái tự nhiên của mao mạch mặc dù tiểu cầu và các yếu tố đông máu vẫn tương đối bình thường. Trường hợp thiếu vitamin C cũng gây chảy máu mao mạch ở một số vị trí trong cơ thể (niêm mạc miệng, mũi, chân răng).

Chỉ được quy cơ chế cho thành mạch khi xuất huyết với dấu hiệu dây thắt dương tính, những tiểu cầu và các yếu tố đông máu vẫn bình thường.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH HÔ HẤP

Mục tiêu

1. Trình bày nguyên nhân. cơ chế, hậu quả của rối loạn thông khí

2. Giải thích cơ chế, hậu quả của các rối loạn khuyếch tán.

3. Phân tích các biểu hiện, cơ chế của các loại suy hô hấp.

4. Nêu các nguyên tắc và kết quả thăm dò suy hô hấp.

1. SƠ LƯỢC CẤU TRÚC BỘ MÁY HÔ HẤP

Bộ máy hô hấp ngoài gồm : lồng ngực, đường dẫn khí, phổi và hệ mạch của phổi-phế quản.

1.1. LỒNG NGỰC

Hình chóp, *đáy* là cơ hoành, *thành* lồng ngực có bộ phận cố định là cột sống (chỗ dựa) và bộ phận di động gồm các xương sườn, xương ức và các cơ giúp cho lồng ngực có thể dãn nở và xẹp xuống.

Các cơ hô hấp được chia ra :

- *Cơ hít vào* : động tác hít vào bình thường kéo dài khoảng 2 giây, chủ yếu nhờ cơ hoành, nó đảm bảo 2/3 lượng khí hít vào, khoảng 400 ml (với diện tích 200 cm^2, cơ hoành chỉ cần hạ xuống 2 cm). Cơ liên sườn ngoài giúp cho lồng ngực dãn nở sang hai phía và theo chiều trước-sau. Khi hít vào gắng sức có thêm sự tham gia của cơ thang, cơ răng trước, cơ ức đòn chũm.

- *Các cơ thở ra* : bình thường thở ra không có cơ nào tham gia, không tốn năng lượng, đó là sự dãn ra tự nhiên sau giai đoạn co của các cơ hít vào. Nhưng khi thở ra gắng sức, có sự tham gia của các cơ liên sườn trong và cơ thành bụng (đòi hỏi năng lượng).

1.2. ĐƯỜNG DẪN KHÍ VÀ PHỔI

Đường dẫn khí gồm khí quản và phế quản, sau nhiều lần phân chia cho đến tiểu phế quản và phế quản tận.

Về cấu trúc, đường dẫn khí được chia ra :

- Đường dẫn khí sụn : bắt đầu từ khí quản cho tới tiểu phế quản luôn luôn mở thông; tuy nhiên, đường kính của chúng có thể hẹp lại do quá sản tế bào ở thành, hoặc do tiết dịch.

- Đường dẫn khí màng : gồm các phế quản tận, với các cơ Ressessell giúp nó co nhỏ hay dãn rộng đường kính.

Về chức năng, hệ phế quản được chia ra :

http://tieulun.hopto.org

- Phần có chức năng dẫn khí, gồm khí quản tới các tiểu phế quản; được lót bằng niêm mạc và được nuôi dưỡng bằng máu đại tuần hoàn (động mạch phế quản).

- Phần có chức năng hô hấp, gồm đầu chót của các phế quản tận, tiếp đó là ống phế nang và túi phế nang; nhận máu của tiểu tuần hoàn.

Khi đứa trẻ ra đời, đường dẫn khí đã hình thành đầy đủ, không phân thêm nhánh nhưng vẫn phát triển theo chiều dài và đường kính (song song với sự lớn dần của lồng ngực và của phổi).

Phổi. Giai đoạn bào thai, đầu chót của phế quản tận phân nhánh và biệt hoá thành ống phế nang; trên thành ống lồi ra các núm để phát triển thành chùm phế nang (từ 10 đến 16 cái). Khi trẻ ra đời, quá trình này còn tiếp tục và số phế nang tiếp tục tăng lên về lượng (để đạt 300 triệu đến 500 triệu) và tiếp tục rộng ra về đường kính. Số lượng phế nang phụ thuộc chiều cao cơ thể và sự luyện tập. Biểu mô phế nang gồm tế bào lót và tế bào sản xuất chất hoạt diện (surfactant). Diện tích giải phẫu của phế nang đạt tới $80m^2$ (ở người cao 1,7m, nặng 70kg), trong đó 90% tiếp xúc mao mạch : đó là diện tích chức năng, tính ra khoảng 70 m^2. Lưới sợi xơ bọc quanh vách phế nang có vai trò gia cố. Phổi lấy ra khỏi lồng ngực sẽ xẹp lại.

Màng phổi. Gồm lá tạng (dính vào tạng : phổi) và là thành (dính vào thành ngực; giữa hai lá là khoang màng phổi, chỉ chứa một lớp dịch rất mỏng (vài micromet). Tuy nhiên, khi bị tràn dịch, khoang này có thể chứa vài trăm ml chất lỏng. Áp lực trong màng phổi là âm, nhất là ở thì hít vào; do vậy khi thông với môi trường bên ngoài (do thủng thành lồng ngực), không khí sẽ ùa vào chiếm khoang này và gây xẹp phổi.

1.3. HỆ MẠCH

Gồm *hệ dinh dưỡng*, xuất phát từ đại tuần hoàn, để nuôi nhu mô phổi và các phế quản; và *hệ chức năng* (máu đen), chính là máu tiểu tuần hoàn, có lưu lượng ngang với đại tuần hoàn (sáu hay bảy ngàn lít/ngày).

2. KHÁI QUÁT CHỨC NĂNG HÔ HẤP

Hô hấp là quá trình trao đổi khí của sinh vật với môi trường bên ngoài nhằm cung cấp oxy cho cơ thể và đào thải dioxyd carbon khỏi cơ thể.

Đối với con người và các động vật tiến hoá cao, có bộ máy hô hấp đã biệt hoá, thì quá trình hô hấp *theo nghĩa rộng* gồm 4 giai đoạn chức năng.

2.1. GIAI ĐOẠN THÔNG KHÍ

Giai đoạn này thực hiện sự trao đổi khí (O_2 và CO_2) giữa phế nang với ngoại môi, thể hiện bằng 2 động tác luân phiên hít vào và thở ra. Trong động tác hít vào các cơ hô hấp co lại (tốn năng lượng) làm cho lồng ngực dãn nở, nhờ vậy tạo ra áp lực âm trong phế nang (so với áp lực khí quyển) có tác dụng đưa không khí vào phổi. Chức năng của thông khí là đổi mới không khí ở phế nang để pCO_2 ở khí cặn khỏi tăng lên và pO_2 ở đó khỏi giảm xuống. Nếu không được như vậy, là bệnh lý (rối loạn) giảm thông khí.

http://tieulun.hopto.org

2.2. GIAI ĐOẠN KHUẾCH TÁN

Bản chất là sự trao đổi khí thụ động giữa phế nang với máu (qua một cấu trúc gọi là *màng khuếch tán*, gồm vách phế nang và vách mao mạch...). Mức chênh lệch áp suất chất khí hai bên màng, tổng diện tích vách phế nang, độ dày của nó và độ hoà tan từng chất khí quyết định tốc độ khuếch tán mỗi loại khí.

Hai giai đoạn nói trên gọi là *hô hấp ngoài*, hay hô hấp *theo nghĩa hẹp*, chính là nội dung bài này đề cập tới.

2.3. GIAI ĐOẠN VẬN CHUYỂN

Đó là quá trình máu đem oxy từ phổi tới các tế bào, đồng thời đem khí dioxyd carbon từ tế bào theo chiều ngược lại để tới phổi. Hiệu quả của giai đoạn vận chuyển phụ thuộc vào chức năng máu và tuần hoàn.

2.4. TRAO ĐỔI QUA MÀNG TẾ BÀO VÀ HÔ HẤP TẾ BÀO

Hô hấp tế bào : sự sử dụng oxy trong tế bào để tạo ra năng lượng cho hoạt động tế bào. Tại màng tế bào, có sự thu nhận oxy và đào thải CO_2. Quá trình trao đổi khí này phụ thuộc vào phân áp mỗi chất khí ở hai bên màng tế bào, thực chất là phụ thuộc vào cường độ hô hấp bên trong tế bào. Mức tiêu thụ oxy (làm giảm pO_2 trong tế bào) quyết định tốc độ oxy từ máu vào tế bào. Nếu hô hấp tế bào giảm cường độ thì dù ở máu có đầy đủ oxy, tế bào cũng không thể tiếp tục tiếp nhận. Xa hơn nữa, cường độ hô hấp tế bào còn quyết định cả mức thu nhận oxy từ môi trường ngoài vào cơ thể.

Hai giai đoạn sau thuộc *hô hấp trong*, đã được đề cập ở bài sinh lý bệnh máu, tuần hoàn và sinh lý bệnh tế bào (xem các bài đó).

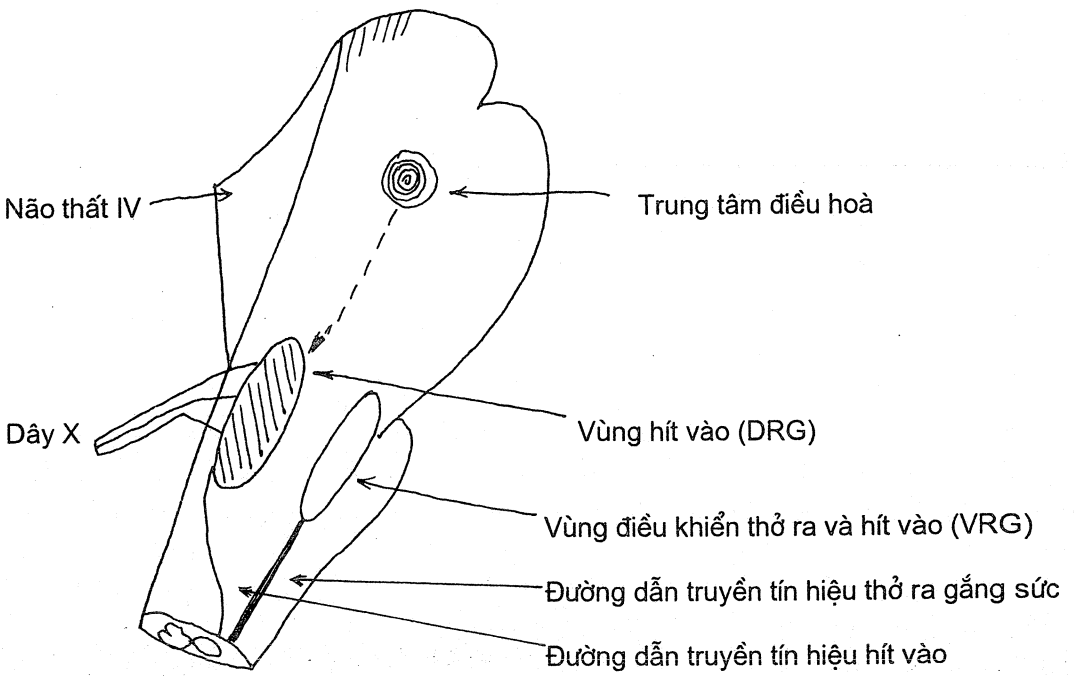
3. ĐIỀU HOÀ HÔ HẤP

Trung tâm hô hấp nằm ở hành não và cầu não, gồm 3 nhóm nơron, tạo thành 3 trung tâm (hít vào, thở ra, và điều chỉnh) có chức năng điều hoà hô hấp tự động, còn vỏ não chi phối hô hấp gắng sức.

- Nhóm neuron nằm ở phía sau (lưng) dọc tuỷ sống (trong nhân tractus solitarius) có tên "nhóm hô hấp lưng" (DRG : dorsal respiratory group) là nơi phát ra nhịp hô hấp cơ bản (nhịp hít vào). DRG nhận các đầu tận của thần kinh *phế vị* (X) và *thiệt hầu* (IX) mang theo các tín hiệu về áp lực và hoá học từ ngoại vi truyền về, và qua đó DRG làm thay đổi nhịp hô hấp cho phù hợp. Phía trên DRG là trung tâm điều hoà của nhóm này chức năng cụ thể của nó là truyền tín hiệu tới DRG để xác định điểm tắt của thì hít vào, chuyển sang thì thở ra. Nói khác, nó quyết định độ dài (thời lượng) hít vào. Nếu trung tâm này hưng phấn cao (tín hiệu mạnh) nhịp hít vào chỉ kéo dài 0,5 hay 0,6 giây, cơ thể sẽ thở rất nhanh và rất nông (ví dụ 30 hay 40 *nhịp/phút*); ngược lại nếu tín hiệu phát ra với cường độ yếu, nhịp hít vào có thể kéo dài tới 5 giây, cơ thể sẽ hít vào rất sâu và rất chậm.

http://tieulun.hopto.org

- Đối diện với DRG, ở phía bụng, và cách DRG 5 *mm*, có nhóm nơron gọi là "nhóm hô hấp bụng" (VRG : ventral respiratory group) chi phối cả thở ra và hít vào. Khi hô hấp bình thường, các nơron của VRG ở trạng thái bất hoạt nhưng nó sẽ có vai trò trong tăng thông khí, vì nó huy động cả cơ thành bụng và các cơ hô hấp gắng sức.

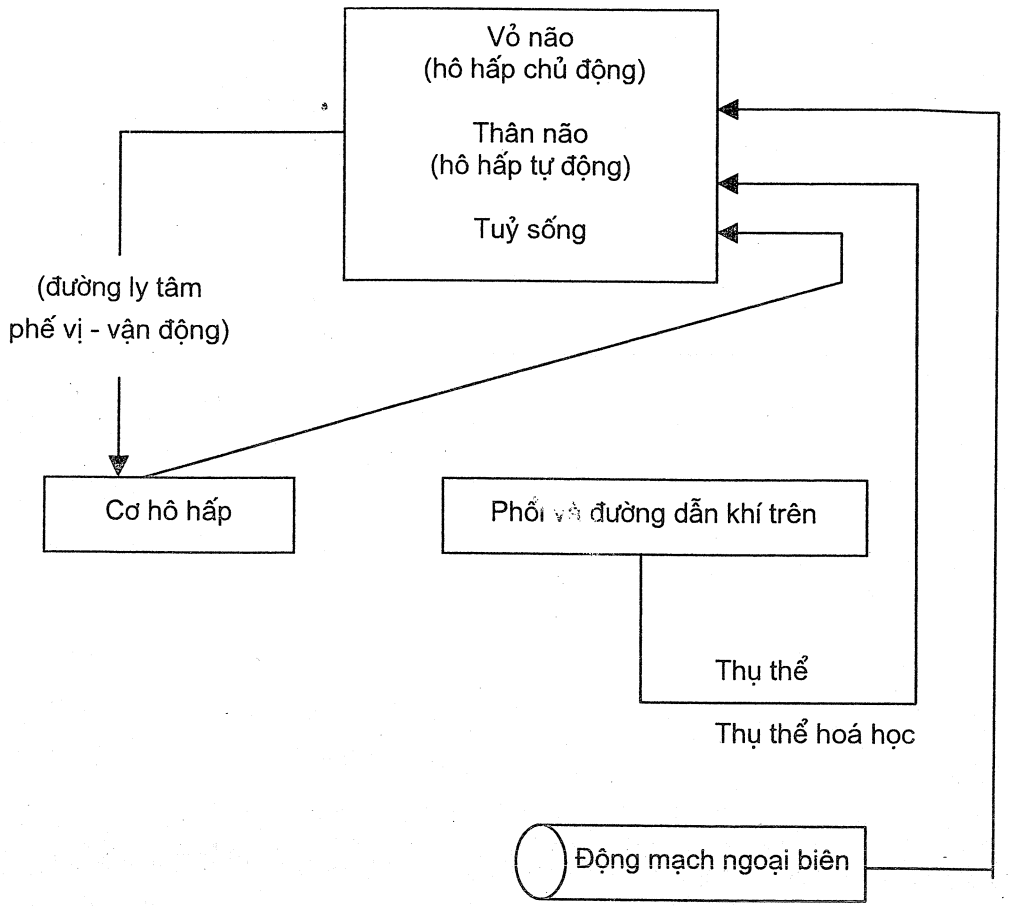


Trung tâm hô hấp ở hành não

- Khí CO_2 và ion H^+ *trực tiếp* kích thích trung tâm hô hấp, nói chính xác là kích thích các tế bào nhạy cảm chuyên biệt (không phải tế bào thần kinh) để truyền tín hiệu sang trung tâm hít vào gây ra tăng thông khí bằng cách kéo dài cả thì hít vào và thở ra; trong đó CO_2 có tác dụng mạnh hơn hẳn H^+ (do tốc độ thấm từ máu vào não nhanh). Tuy nhiên, khi pCO_2 trong máu tăng quá cao, hoặc pH giảm quá thấp, lại gây ức chế, thậm chí tê liệt hô hấp. Còn oxy, không có tác dụng trực tiếp trên trung tâm hô hấp mà *gián tiếp* qua các thụ thể ở động mạch cảnh và động mạch chủ. Tuy nhiên, khi pO_2 quá thấp lại mất tác dụng kích thích mà xuất hiện tác dụng ức chế hô hấp.

- Có sự tương tác và phối hợp giữa pCO_2, pO_2 và pH trong kích thích hô hấp. Nếu pO_2 không đổi thì pH càng thấp (toan) CO_2 càng kích thích hô hấp. Chẳng hạn, một vận động viên tăng thông khí tới 50 lít/phút thì không phải do pO_2 thấp, mà do acid lactic làm giảm pH khiến CO_2 tăng khả năng kích thích hô hấp. Cùng một pCO_2, nếu pH càng thấp thì pO_2 càng có khả năng kích thích hô hấp... vân vân.

http://tieulun.hopto.org



Các yếu tố tham gia điều hoà hô hấp

4. THĂM DÒ CHỨC NĂNG HÔ HẤP NGOÀI

Theo quan niệm thông thường; bệnh hô hấp là bệnh của quá trình hô hấp ngoài, gồm giai đoạn thông khí và giai đoạn khuếch tán. Người ta hay dùng một số chỉ số thăm dò dưới đây.

4.1. THĂM DÒ KHẢ NĂNG THÔNG KHÍ

Dùng hô hấp kế, người ta đo được các loại *thể tích* trao đổi giữa cơ thể với môi trường, biểu thị bằng ml hay lít (để đánh giá khối nhu mô phổi), và các loại *lưu lượng* chất khí, biểu thị bằng ml/giây, hay lít/phút (để đánh giá sự thông thoáng của đường hô hấp).

4.1.1. Ba thông số cơ bản

Ban đầu, người ta sử dụng 3 thông số cơ bản nhất, gồm :

http://tieulun.hopto.org

1 - *Dung tích sống* (VC): lượng khí tối đa mà phổi có thể trao đổi trong một nhịp thở với bên ngoài. Nó nói lên số lượng phế nang đang hoạt động. Nếu giảm rõ rệt, đó là rối loạn thông khí thuộc nhu mô phổi và được gọi là rối loạn do *hạn chế (thu hẹp)* của nhu mô phổi.

2 - *Thể tích tối đa/giây* (FEV1, trước đây gọi là VEMS) : là lượng khí tối đa có thể "tống" ra được trong giây đầu tiên;. Nó nói lên sự thông thoáng của đường dẫn khí.

Nếu giảm thì đó là rối loạn thông khí do *tắc nghẽn*.

3 - *Chỉ số Tiffeneau* (gọi theo tên người đề xuất) : là tỷ lệ FEV_1/VC. Người bình thường, không phụ thuộc chiều cao, cân nặng, hay tuổi, có chỉ số Tiffeneau là 0,75 - 0,80 (hay 75%-80%). Nó nói lên một cơ thể bình thường nếu cố gắng hết mức thì trong vòng một giây phải "tống" ra được 3/4 hay 4/5 lượng khí đã hít vào đầy phổi.

4.1.2. Mở rộng các chỉ số

Từ 3 thông số cơ bản trên, nhờ sự cải tiến các thiết bị đo đã cho phép các nhà nghiên cứu có được nhiều chỉ số khác, đem lại nhiều thông tin chi tiết hơn, giúp đánh giá chính xác hơn chức năng hô hấp ngoài.

Dưới đây là các thông số đã được đề nghị sử dụng để đánh giá chức năng hô hấp ngoài. Tuy nhiên, trên thực tế chỉ có một số thông số hay được sử dụng nhất (xem bảng 1)

4.1.3. Đánh giá chức năng nhu mô phổi qua thể tích khí trao đổi

Người ta thường dùng các chỉ số

- *Dung tích sống* (vital capacity: VC) : là thể tích thở ra hết mức sau khi đã hít vào hết mức. Muốn đạt con số cao, cần thở chậm khi đo. Nó phụ thuộc vào số lượng phế nang (tức chiều cao cơ thể), tuổi tác và sự luyện tập của cá thể VC giao động từ 3 đến 4 lít. Có rất nhiều công thức tính VC của người bình thường, do nhiều tác giả đưa ra, nhưng trong công thức bao giờ cũng có yếu tố *chiều cao* và *tuổi* có tác giả đưa thêm yếu tố nghiện thuốc lá.

Như vậy, dung tích sống bao gồm :

- Thể tích hít vào dự trữ (hít vào hết mức sau khi đã hít vào bình thường)

- Thể tích thở ra dự trữ (thở ra hết mức sau khi đã thở ra bình thường)

- Thể tích lưu thông (hít vào, hay thở ra bình thường, khi cơ thể nghỉ).

VC thường được dùng làm mẫu số để tính một số tỷ lệ (để dễ so sánh).

http://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Các thông số thăm dò hô hấp

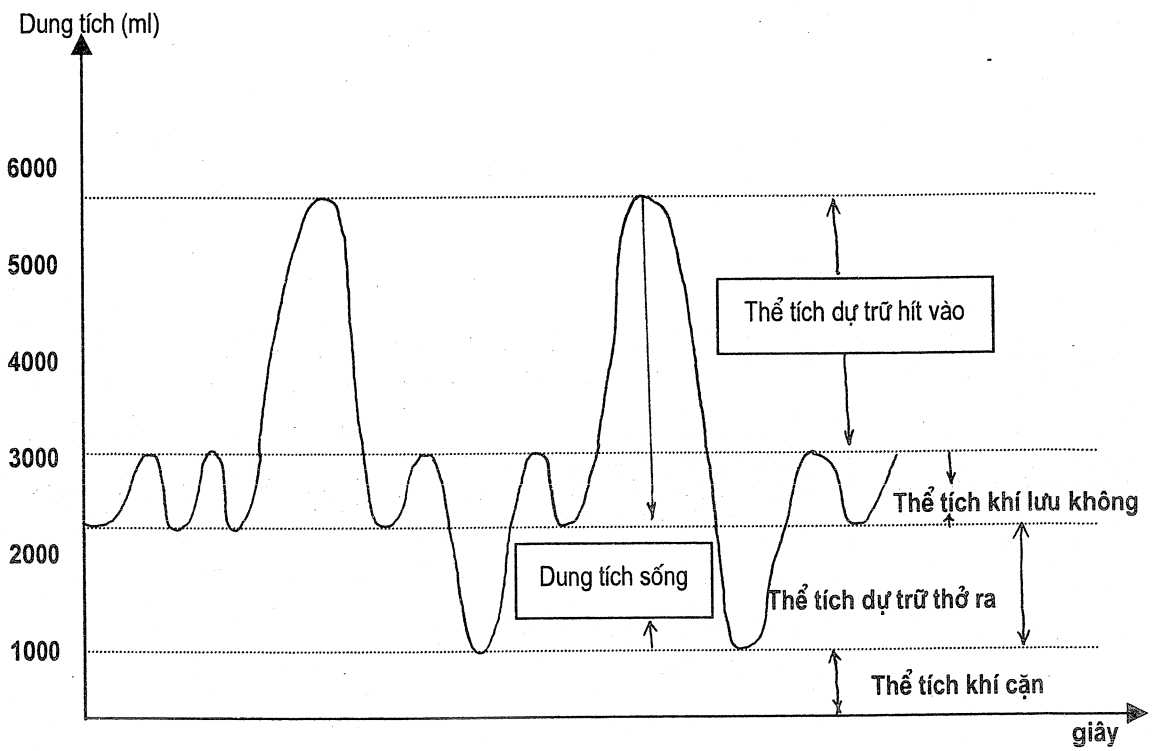
	Viết tắt quốc tế	Viết đủ	Tiếng Việt
1	VC hay SVC	Vital capacity	Dung tích sống thở chậm
2	IVC	Inspiratory vital capacity	Dung tích sống hít vào
3	SVC	Slow vital capacity	Dung tích sống thở chậm
4	FVC	Forced vital capacity	Dung tích sống đo khi thở gắng
5	RV	Residual volume	Thể tích cặn
6	TLC	Total lung capacity	Tổng dung tích phổi
7	FRC	Functional residual capacity	Dung tích cặn chức năng
8a	FEV_1	Forced expiratory in one second	Thể tích thở ra cố trong giây đầu
8b	VEMS	Volume expitatoire *max* seconde	(như trên; viết tắt của tiếng Pháp)
9	FEV_1/VC	Tiffeneau index	Chỉ số (%) Tiffeneau
10	RV/TLC		Tỷ lệ khí cặn/dung lượng phổi
11	MMEF, FEF_{25-75}	Maximal mid-expiratorry flow	
12	PEF	Peak expiratory flow	Dòng thở ra (lưu lượng) đỉnh
13	FEF	Forced expiratory flow	Dòng thở ra cố
14	MBC	Maximal breathing capacity	Dung tích thở tối đa
15	MEF	Max expiratory flow	Dòng (lưu lượng) thở ra tối đa
16	$MEF_{X\%FVC}$	Maximal expiratory flow when X% of the FVC remains in lungs	Dòng thở ra tối đa khi còn lại X% của FVC trong phổi
17	$MEF_{75\%}FVC$	As above, vvhen X% = 75%	Dòng thở ra tối đa khi còn lại 75% của FVC trong phổi
18	$MEF_{50\%}FVC$	X% = 50%	Dòng thở ra tối đa khi còn lại 50% của FVC trong phổi
19	$MEF_{25\%}FVC$	X% = 25%	Dòng thở ra tối đa khi còn lại 25% của FVC trong phổi
20	MV	Minute volume of ventilation	Thể tích thông khí/phút
21	MVV	Maximal minute volume of ventilation	Thể tích thông khí tối đa/phút
22	R_{AW}	Resistance of airway	Lực cản ở đường dẫn khí
23	R_{tot}	Total airway resistance	Tổng lực cản ở đường dẫn khí
24	$T_{LCO.Sb}$	Transfer factor of the lung for CO	Yếu tố chuyển (khuếch tán) CO
25	K_{CO}	Transfer coefficent for CO	Hệ số khuếch tán của khí CO

http://tieulun.hopto.org

- *Dung tích sống thở nhanh* (FVC) : thường bằng 90% VC, nếu không đạt thế có thể do nhu mô phổi kém đàn hồi, hoặc có tắc nghẽn.

- *Thể tích cặn* (residual volume : RV) : là thể tích không trao đổi, mà tồn dư trong phổi sau khi đã thở ra hết mức. Người ta đo thể tích cặn bằng phương pháp hoà loãng. Thể tích này tăng lên khi tuổi cao (và trong một số bệnh), trong khi VC giảm dần theo tuổi một cách tương ứng.

- *Tổng dung tích phổi* (total lung capacity: TLC) : là VC + RV.



Phế dung ký (hình ghi dung tích phổi)

4.1.4. Đánh giá đường dẫn khí : qua lưu lượng khí

Đại lượng *lưu lượng* có yếu tố thời gian (thể tích/đơn vị thời gian), do vậy phản ánh sự thông thoáng của đường dẫn khí. Một cách chặt chẽ, lưu lượng trao đổi khí giữa phế nang và môi trường ngoài phụ thuộc vào :

- *Khả năng dãn nở của lồng ngực*. Nếu các cơ hô hấp có rối loạn cấu trúc và chức năng, hoặc lồng ngực có khuyết tật thì lưu lượng sẽ giảm.

- *Nếu lồng ngực bình thường* (gồm hầu hết trường hợp trong thực tế) thì lưu lượng chủ yếu phụ thuộc vào sự thông thoáng của đường dẫn khí. Nói khác, lưu lượng phản ánh mức độ tắc nghẽn từ 0% đến 100%.

http://tieulun.hopto.org

Ta có các chỉ số về lưu lượng sau:

- *FEV_1* hay *VEMS*: thể tích khí thở ra trong giây đầu tiên khi cố gắng thở ra với cường độ tối đa (sau khi đã hít vào đầy phổi). Các hô hấp kế hiện nay còn cho phép đo tốc độ dòng khí (lưu lượng) ở thời điểm 0,25; 0,5 hay 1,5 giây do vậy, ngoài FEV_1, ta còn có $FEV_{0,25}$; $FEV_{0,5}$... để thêm thông tin về sự thông thoáng đường dẫn khí.

- *FEV_1/VC* : chỉ số Tiffeneau. Bình thường, là 75-80%, giảm dần theo tuổi (giảm sinh lý), nhất là ở tuổi trên 60.

- *MVV (lượng khí trao đổi tối đa trong một phút)* : nếu FEV_1 hay FVC ở trị số nghi ngờ tắc nghẽn đường hô hấp, người ta đo thêm MVV.

- *FVC/VC* : nó nói lên sự thông thoáng đường dẫn khí, đồng thời cũng nói lên một phần tình trạng lồng ngực và nhu mô phổi.

- *$MEF_{X\%FVC}$* : lưu lượng dòng khí thở ra khi trong phổi còn 25%; 50%; hay 75% FVC. Các chỉ số này cung cấp thêm thông tin để nhận định về mức độ tắc nghẽn và tắc nghẽn do các phế quản lớn hay phế quản nhỏ.

Chỉ có thể đo được các chỉ số thăm dò chức năng thông khí khi đối tượng tỉnh táo, cộng tác tốt với thầy thuốc và với trang thiết bị. Chúng mang lại rất nhiều ích lợi khi đánh giá mức độ suy hô hấp mạn tính, mà không có tác dụng trong suy hô hấp cấp tính (người bệnh không thể cộng tác, tình trạng cấp cứu không cho phép đo đạc).

4.2. THĂM DÒ CHỨC NĂNG KHUẾCH TÁN.

- *Gián tiếp*. Đo pCO_2 và pO_2 ở máu có thể gián tiếp đánh giá khả năng khuếch tán. Nếu có thể, so sánh pCO_2 và pO_2 ở máu với pCO_2 và pO_2 ở phế nang thì sự đánh giá thêm chính xác. Bình thường, pO_2 ở máu động mạch không dưới 95 mmHg, còn pCO_2 ở máu tĩnh mạch không cao hơn 40 mmHg.

- *Để thăm dò trực tiếp*, không thể dùng oxy, vì oxy khuếch tán từ phế nang vào máu bị tiêu thụ không cố định ở một mức nào (mà tùy theo nhu cầu ở từng thời điểm). Do vậy, người ta dùng các chất khí khác thay cho oxy. Hiện nay, khí CO nồng độ cực loãng (pCO cực thấp) được nhiều người dùng để đo độ khuếch tán của nó từ phế nang vào máu, gọi là D_LCO (diffusing capacity of the lung for CO). Từ đó quy đổi ra sự khuếch tán oxy, biết rằng hệ số khuếch tán của CO gấp 1,23 lần so với oxy.

Nếu sự khuếch tán là bình thường, *mỗi phút* có 17 ml khí CO được khuếch tán từ phế nang vào máu nếu chênh lệch áp suất của khí này giữa phế nang và máu là *1 mmHg*.

Ta có : D_LCO = 17 ml/phút/mmHg. Kết quả này nhân với 1,23 sẽ thành khả năng khuếch tán của oxy : D_LO_2 = 20 ml/phút/mmHg

http://tieulun.hopto.org

5. ĐÓI OXY

5.1. KHÁI NIỆM

Đói oxy, hay *thiếu oxy tế bào* là tình trạng các tế bào cơ thể không thu nhận đủ lượng oxy theo nhu cầu. Đa số trường hợp là do rối loạn bộ máy hô hấp hay tuần hoàn, nhưng còn có thể gặp :

- Đói oxy khi bốn giai đoạn hô hấp hoàn toàn bình thường: đó là do thành phần và áp lực không khí thở bị thay đổi;

- Đói oxy khi pO_2 ở máu vẫn bình thường: đó là do rối loạn chức năng các enzym hô hấp trong tế bào.

Cũng có thể đặt đói oxy trong khái niệm "đói" nói chung; gồm đói nước, đói năng lượng, đói protein, đói vitamin, đói yếu tố vi lượng, đói oxy... (xem bài Sinh lý bệnh trạng thái đói).

5.2. PHÂN LOẠI

Về phân loại đói oxy, ta có :

- Đói oxy do thay đổi thành phần và áp suất khí thở

- Đói oxy do rối loạn quá trình thông khí

- Đói oxy do rối loạn quá trình khuếch tán

- Đói oxy do rối loạn giai đoạn vận chuyển (tuần hoàn)

- Đói oxy do rối loạn giai đoạn hô hấp tế bào.

Phần này chủ yếu nói về đói oxy do khí thở và hô hấp tế bào, còn lại sẽ đề cập ở phần 4 : Rối loạn chức năng hô hấp ngoài

5.3. ĐÓI OXY DO KHÍ THỞ

Nếu phân áp oxy trong khí thở không cao hơn phân áp oxy trong máu tiểu tuần hoàn do động mạch phổi đưa tới, thì không thể có sự trao đổi ở vách phế nang. Trường hợp trong khí thở có lẫn các chất khí có ái lực cao với hemoglobin sẽ xảy ra tranh chấp Hb, cũng có thể đưa đến đói oxy.

5.3.1. Đói oxy do độ cao

Khi lên cao, tỷ lệ % các chất khí trong không khí thở không thay đổi, nhưng áp lực không khí giảm đi và phân áp mỗi chất khí thành phần cũng giảm đi tương ứng.

http://tieulun.hopto.org

Bảng 2. Giảm áp suất khí thở khi lên cao

Độ cao	Áp suất khí quyển (mmHg)	Áp suất riêng phần (mmHg)	
		oxy	dioxyd carbon
Mặt đất (biển)	760	159	0,3
2000 m	600	126	0,24
4000 m	450	94	0,18
10.000 m	150	31,4	0,006

- Trường hợp đột ngột lên cao trên 3000 mét, ví dụ bằng khí cầu, cơ thể bắt đầu thiếu oxy (khó thở) vì phân áp oxy ở đó (khoảng 120 mmHg) không đủ tạo ra hiệu số khuếch tán cần thiết để oxy vào máu phù hợp với nhu cầu. Nếu phân áp oxy chỉ còn dưới 100 mmHg (độ cao 4000 mét), quá trình khuếch tán oxy vào máu sẽ giảm rõ rệt, cơ thể thiếu oxy nặng hơn, biểu hiện bằng : mỏi mệt, khó thở, chướng bụng, buồn nôn... tuy nhiên sẽ thích nghi dần. Sau nhiều lần lên cao, hoặc sống lâu trên cao, cơ thể sẽ dễ dàng chịu đựng, kể cả độ cao 5000 mét. Đây là độ cao tối đa con người có thể chịu đựng mà chưa cần thở thêm oxy.

- Trường hợp được đưa lên cao 6000 hay hơn nữa, phải được thở thêm bằng bình oxy đem theo và ở độ cao 10.000 mét (áp suất còn 150 mmHg), phải thở oxy nguyên chất mới đủ. Nếu không, cơ thể thoạt đầu phản ứng bằng thở nhanh. Do vậy mất CO_2, tức là mất nguồn kích thích trung tâm hô hấp, sẽ chuyển sang thở chậm và đi vào hôn mê do não thiếu nuôi dưỡng. Thời gian cầm cự phụ thuộc vào trạng thái chuyển hoá của cơ thể, ví dụ khi hưng phấn thần kinh, khi cường giao cảm, hay ưu năng giáp sẽ càng nhanh thiếu oxy.

- Trường hợp những người leo núi, cần luyện tập tăng dần độ cao, đồng thời đem theo oxy. Khi thiếu oxy, cơ thể không chuyển sang thở chậm vì nguồn CO_2 được tạo ra rất lớn khi cơ thể hoạt động cơ bắp.

- Trường hợp sống dài ngày ở độ cao 3000, 4000 hoặc đôi khi 5000 mét, cơ thể thích nghi bằng sản xuất nhiều erythropoietin đưa đến tăng số hồng cầu trong máu (5,5 hay 6 triệu/mm^3). Da dẻ chuyển sang màu hồng tím, máu tăng độ quánh đặc, khiến cơ tim dầy lên vì quá tải. Thiếu oxy, bào thai hay mắc chứng tim tiên thiên.

5.3.2. Đói oxy do không khí tù hãm và do ngạt

Một cơ thể 70 kg dù hoàn toàn nghỉ cũng vẫn cần mỗi phút khoảng 240 ml oxy, hay trên 300 lít/ngày. Nếu hô hấp trong bầu không khí hẹp và tù hãm, oxy trong môi trường sẽ nhanh hay chậm bị cạn dần, đồng thời pCO_2 sẽ tăng dần. Tình trạng này cũng phản ánh vào máu : nếu pO_2 quá thấp hay pCO_2 quá cao ở máu có thể đưa đến tổn thương vỏ não và liệt trung tâm hô hấp mà chết.

http://tieulun.hopto.org

Trường hợp ngạt, về bản chất cũng tương tự như trên, đó là khi đường dẫn khí hoàn toàn bị tắc nghẽn (cơ thể chỉ còn tiếp xúc với 120 ml không khí trong đường dẫn khí) hoặc khi dung tích môi trường thở hết sức hạn hẹp khiến phân áp oxy ở đó rất nhanh chóng hạ xuống 70 mmHg (ngang ở máu tĩnh mạch). Trên thực tế, ngạt xảy ra khi bị tai nạn lấp hầm mỏ, buồng kín, dị vật đường thở, phù phổi cấp và nhiều nguyên nhân khác...

Khi ngạt, sự sống còn của cơ thể cũng bị đe dọa do pO_2 quá thấp hay CO_2 quá cao trong máu. Cả hai trường hợp - không khí tù hãm và ngạt - đều giống như tai nạn khi lên cao ở chỗ cơ thể đói oxy nhưng khác ở chỗ CO_2 tăng trong máu tăng lên, mà không giảm như tai nạn lên cao. Do vậy, nạn nhân thở sâu và nhanh cho tới khi trung tâm hô hấp bị nồng độ cao CO_2 làm cho tê liệt.

Trong môi trường tù hãm, khi tỷ lệ oxy (bình thường chiếm 21% thể tích khí thở) chỉ còn 12 hay 14% và tỷ lệ CO_2 đạt 6 hay 8% thì các triệu chứng bệnh lý xuất hiện : khó thở, và thở nhanh, sâu, do trung tâm hô hấp bị kích thích quá mức, nhức đầu, mệt mỏi... Nếu tỷ lệ oxy chỉ còn 8% (tương ứng áp suất 55-50 mmHg) và tỷ lệ CO_2 lên tới 12% thì cơ thể chết.

- Khi kẹp khí quản động vật thí nghiệm, người ta thấy ngạt diễn biến qua 3 giai đoạn.

a) Giai đoạn kích thích :

Trung tâm hô hấp bị kích thích cao độ do tình trạng tăng nồng độ CO_2 và giảm nồng độ oxy, con vật thở sâu và nhanh, đồng thời huyết áp tăng cao, tăng nhịp tim, tăng trương lực cơ. Nếu giải tỏa ngạt kịp thời, cơ thể nhanh chóng tự hồi phục mà không cần hô hấp nhân tạo.

b) Giai đoạn ức chế :

Hô hấp chậm lại, đôi khi tạm ngừng thở, huyết áp hạ, tim yếu, thần kinh lâm vào trạng thái ức chế ngày càng sâu (đi vào mê man) có hiện tượng tự động tiểu tiện và đại tiện (do mở cơ vòng). Cuối giai đoạn này có co giật. Để cứu chữa, phải hỗ trợ hô hấp vì con vật (hay nạn nhân) không thể tự thở do vậy cấp cứu càng muộn càng khó khăn.

c) Giai đoạn suy sụp :

Vỏ não và trung tâm hô hấp cũng như các trung tâm quan trọng khác tổn thương, hoặc tê liệt, hầu như không thể hồi phục. Các phản xạ quan trọng đều mất (đồng tử dãn; không co lại khi chiếu sáng võng mạc). Cuối cùng là thở ngáp cá và chết. Sự cứu chữa cần hết sức kiên nhẫn, nhưng cũng rất ít hy vọng.

5.3.3. Đói oxy do khí CO (có ái tính cao với Hb)

- Tranh chấp quyết liệt với oxy để chiếm hemoglobin là khí CO (oxyd carbon). Nó sinh ra khi than củi cháy trong điều kiện thiếu oxy, ví dụ lò đốt, bếp lửa trong buồng hẹp và kém lưu thông hoặc khi CO thất thoát từ nơi chế tạo. Ái tính của khí CO đối với hemoglobin mạnh gấp 3000 lần so với ái tính của oxy, khả năng khuếch tán từ phế nang vào máu gấp 1,23 lần so với oxy. Do vậy, khi khí CO chỉ chiếm tỷ lệ

http://tieulun.hopto.org

bằng 1/1000, hay thấp hơn so với tỷ lệ oxy trong không khí là đã đủ để trên 50% Hb không gắn được oxy.

5.3.4. Bệnh chuông lặn

- Để xây dựng dưới nước sâu, người ta đưa công nhân vào một cái "chuông" kim loại úp xuống đáy nước. Để đuổi nước ra khỏi chuông, cần tạo ra khí quyển có áp lực rất cao trong chuông. Chẳng hạn, để làm việc ở độ sâu 20 mét, áp suất trong chuông phải gấp đôi áp suất không khí trên mặt nước.

- Ngược với lên cao, hô hấp trong khí quyển áp lực cao làm các chất khí sẽ khuếch tán vào máu nhiều hơn, trong đó nitơ chủ yếu ở dạng tan trong huyết tương, còn oxy và dioxyd carbon thì chủ yếu ở dạng kết hợp (với Hb và H_2CO_3). Khi đưa người trong chuông lặn lên mặt đất cần đưa từ từ, từng đoạn, kết hợp với giảm áp dần dần để nitơ trong huyết tương thoát ra hết.

- Sẽ xảy ra "*bệnh chuông lặn*" nếu công nhân được đưa lên mặt nước quá nhanh khiến áp lực trong chuông giảm đột ngột. Lúc này nitơ hoà tan trong huyết tương sẽ trở lại dạng khí (tạo bọt) làm tắc mạch tràn lan trong toàn thân.

5.4. ĐÓI OXY DO RỐI LOẠN THÔNG KHÍ.

5.4.1. Cơ chế

- Giảm (về giải phẫu hay về chức năng) khối nhu mô phổi.

- Giảm về lưu lượng khí trao đổi giữa phổi và môi trường bên ngoài.

5.4.2. Hậu quả

Tất cả các giai đoạn sau (khuếch tán, vận chuyển và hô hấp tế bào) đó đều thiếu oxy và đều tăng pCO_2.

(Sẽ trình bày chi tiết hơn ở phần: Rối loạn chức năng hô hấp ngoài).

5.5. ĐÓI OXY DO RỐI LOẠN KHUẾCH TÁN

5.5.1. Cơ chế

- *Giảm diện tích khuếch tán* : có thể giảm thật sự (về mặt giải phẫu) hoặc chỉ giảm về chức năng diện tích này (do diện tích không tiếp xúc với mao mạch để thực hiện sự trao đổi khí)... Trên thực tế, rất hay gặp giảm về chức năng.

- Dày màng khuếch tán và giảm hiệu số áp lực khuếch tán cũng là cơ chế hay gặp

5.5.2. Hậu quả

Giảm lượng khí trao đổi giữa máu và phế nang, do vậy các giai đoạn sau khuếch tán đều thiếu oxy và ứ đọng dioxyd carbon.

(Sẽ trình bày chi tiết ở phần : Rối loạn chức năng hô hấp ngoài.)

http://tieulun.hopto.org

5.6. ĐÓI OXY DO RỐI LOẠN VẬN CHUYỂN

5.6.1. Cơ chế

Rối loạn về lượng hoặc về chất của hemoglobin trong máu, khiến nó không bắt giữ và mang tải được đầy đủ lượng oxy do phổi cung cấp. Bình thường, 100 ml máu phải có khoảng 15 g Hb để mang được 20 ml oxy.

(Xem bài Sinh lý bệnh thiếu máu, mất máu.)

5.6.2. Hậu quả

Giảm lưu lượng và áp lực tuần hoàn, dù là ở đại hay tiểu tuần hoàn, đều đưa đến thiếu cung cấp oxy cho tế bào. Vì thực chất tuần hoàn là một vòng kín. Giảm lưu lượng và áp lực tuần hoàn dù ở tuần hoàn toàn thân hay ở địa phương, đều dẫn đến đói oxy cho các tế bào nằm trong phạm vi chi phối của các rối loạn trên (xem Sinh lý bệnh tuần hoàn và Vi tuần hoàn).

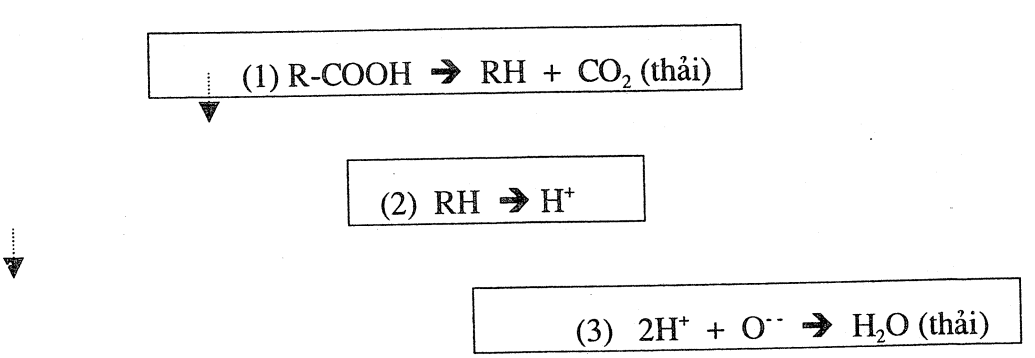
5.7. ĐÓI OXY DO RỐI LOẠN HÔ HẤP TẾ BÀO

5.7.1. Khái niệm

Hô hấp tế bào là giai đoạn cuối cùng của quá trình hô hấp. *Đầu vào* của nó gồm *oxy* và các *chất dinh dưỡng* chứa năng lượng. Cả hai đều do tuần hoàn đưa tới. *Đầu ra* của nó gồm *năng lượng* (được tế bào sử dụng cho các hoạt động sống của mình), *khí* CO_2, và *nước*

Như vậy, sản phẩm đầu vào và đầu ra của sự oxy hoá chất dinh dưỡng trong tế bào cũng giống như sự đốt cháy các chất hữu cơ trong không khí. Tuy nhiên, sự oxy hoá trong tế bào được thực hiện qua nhiều bước. Năng lượng được giải phóng dần dần dưới dạng ATP, mà không biến tất cả thành nhiệt. Khí CO_2 trong hô hấp tế bào được tạo ra từ sự khử carboxyl của các acid hữu cơ (chủ yếu ở chu trình Krebs). Chính chu trình này cũng cung cấp hydro mang năng lượng và khi gặp oxy do hemoglobin của máu cung cấp thì tạo ra nước và năng lượng được giải phóng ra.

Quá trình hydro gặp oxy được một hệ thống enzym trong ty lạp thể của tế bào xúc tác, trải qua nhiều phản ứng, và cuối cùng mới gặp oxy.



http://tieulun.hopto.org

5.7.2. Các enzym chủ yếu

- *Các enzym tách hydro* (deshyrogenase) : có chức năng xúc tác phản ứng tách hydro (mang năng lượng) khỏi cơ chất; chủ yếu được thực hiện trong chu trình Krebs. Coenzym của chúng là FMN (flavin mononucleotid), FAD (flavin adenin dinucleotid), NAD (nicotinamid adenin dinucleotid), NADP (nicotinamid adenin dinucleotid phosphat). Đây chính là các nhóm có khả năng tiếp nhận hydro từ cơ chất.

- *Các enzym chuyển hydro* : có chức năng xúc tác phản ứng chuyển hydro vừa tách ra từ cơ chất tới giai đoạn sau của quá trình hô hấp. Chúng cũng có các coenzym là FMN, FAD, NAD, NADP do vậy cũng có khả năng nhận hydro và sau đó chuyển giao cho bước sau. Hydro được ion-hoá (thành H^+) và tách ra một điện tử : H^+ được đưa tới oxy để tạo thành nước, còn điện tử được chuyển qua nhiều enzym khác, gọi là enzym chuyển điện tử

- *Các enzym chuyển điện tử* : rất nhiều, nhưng chủ yếu là các chất có tên cytochrom (*a, b, c*). Đó là những enzym có chứa sắt ở dạng oxy-hoá (Fe^{+++}) và khi nhận điện tử nó trở thành sắt ở dạng khử (Fe^{++}). Chính trong quá trình chuyển hydro và chuyển điện tử, năng lượng được giải phóng ra, một nửa tích vào ATP, còn nửa kia thành nhiệt (hiệu suất ~50%).

5.7.3. Rối loạn hô hấp tế bào

a) Khi thiếu cơ chất :

Có thể từ khâu cung cấp thiếu chất dinh dưỡng cho cơ thể, ví dụ trong suy dinh dưỡng, hạ đường huyết, suy kiệt cơ thể do khối u... Trường hợp này, dù cơ thể được cung cấp đủ oxy nhưng cường độ hô hấp tế bào cũng vẫn thấp. Cũng có thể thiếu cơ chất từ khâu muộn hơn, như trường hợp cơ chất có đủ ở máu nhưng không vào được tế bào (trong bệnh tiểu đường, trong trạng thái mất nước nặng...). Trường hợp cuối cùng liên quan đến cơ chất là rối loạn hoạt động của chu trình Krebs, ví dụ khi thiếu vitamin B_1 hoặc nhiễm độc tế bào; do vậy không cung cấp được H^+ cho chặng sau.

b) Giảm hoạt tính enzym hô hấp

- *Giảm sản xuất* các enzym hô hấp có thể xảy ra nếu cơ thể thiếu protein để tổng hợp phần apoenzym; nhưng hay gặp nhất là trường hợp giảm sản xuất các coenzym, mà thành phần quan trọng của chúng là các vitamin (nguồn duy nhất là từ thức ăn). Do vậy, một trong các cơ chế bệnh sinh của bệnh thiếu vitamin là làm giảm sản xuất các enzym tế bào, quan trọng nhất là các coenzym hô hấp.

- *Thiếu vitamin* B_1(thiamin) : vitamin này tham gia cấu tạo các coenzym của cocarboxylase có vai trò khử carboxyl (tạo ra CO_2) từ acid pyruvic và acid α-cetoglutaric. Thiếu vitamin này, các acid trên tồn đọng trong tế bào và chu trình Krebs quay chậm lại.

- *Thiếu vitamin* B_2 (flavin) : nó là thành phần của các coenzym FMN và FAD. Nếu thiếu, các enzym tách hydro và chuyển hydro sẽ giảm hoạt tính và làm xuất hiện nhiều triệu chứng đặc trưng cho bệnh.

http://tieulun.hopto.org

- *Thiếu vitamin PP* (niacin) : nếu thiếu, các enzym có NAD và NADP sẽ giảm hoạt tính.

- *Thiếu vitamin* B_6 (pyridoxin) : đây là vitamin tham gia nhóm các nhóm cotransaminase, cocarboxylase, cokinureninase

- *Thiếu sắt* : không những gây giảm tổng hợp hemoglobin, myoglobin (như đã biết) mà còn ảnh hưởng xấu tới các cytochrom trong chuỗi hô hấp tế bào.

- *Ngộ độc tế bào* : nhiều chất độc tác động lên hệ enzym hô hấp trong tế bào, khiến tế bào bị "ngạt" mặc dù ở máu rất giàu oxy. Chẳng hạn, thuốc ngủ, thuốc mê, urethan ức chế hoặc làm tê liệt các enzym tách hydro; cyanur, fluorur ức chế các enzym vận chuyển hydro; còn oxyd carbon (CO), BAL (british anti-levusit), hydrosulfur, cyanur ức chế các enzym vận chuyển điện tử. Cơ chế chủ yếu gây chết do cuanur là ngừng hô hấp tế bào.

5.7.4. Liệu pháp oxy

Biện pháp thực hiện:

- Dùng "lều" oxy : thực chất là tạo môi trường không khí giàu oxy ở quanh đầu bệnh nhân

- Đưa ống dẫn oxy vào trong mũi

- Thở oxy nguyên chất qua một "mặt nạ".

Tuy nhiên, liệu pháp oxy có thể rất hiệu quả, cũng có thể hoàn toàn vô hiệu, tùy sự chỉ định đúng hay sai.

Trường hợp đói oxy

- Trường hợp thiếu oxy khí quyển : liệu pháp oxy là hoàn toàn phù hợp cơ chế, đem lại 100% hiệu quả.

- Trường hợp giảm thông khí (do hạn chế hay tắc nghẽn): nếu dùng oxy nguyên chất thì nâng được mức thông khí lên 5 lần. Ví dụ, một người suy thở mỗi phút chỉ đưa vào phổi được 1/5 thể tích bình thường, rất cần chỉ định oxy nguyên chất (qua mặt nạ); nếu vẫn tự đưa vào phổi được 2/3 mức tối thiểu, chỉ cần dùng lều oxy là đủ.

- Trường hợp đói oxy do kém khuếch tán : có thể chỉ định liệu pháp oxy để tăng phân áp oxy ở phế nang. Ví dụ từ 100 mmHg (bình thường) lên 600 mmHg (hoặc 800 mmHg). Như vậy hiệu số khuếch tán đang từ 60 mmHg nay tăng lên 560 mmHg, có tác dụng bù đắp khiếm khuyết về diện tích và độ dày của màng khuếch tán.

- Trường hợp đói oxy do thiếu máu hay suy tuần hoàn: Liệu pháp oxy ít có giá trị, vì không phù hợp cơ chế. Tuy nhiên thở oxy nguyên chất sẽ làm tăng tỷ lệ oxy *hoà tan* trong huyết tương và nhờ vậy có thể bổ sung cho các mô khoảng 7-30% oxy; đôi khi kéo dài sự sống để kịp áp dụng các cách điều trị đúng cơ chế. Nếu Hb bị khí CO chiếm giữ, thở oxy nguyên chất nhằm giải phóng Hb (bằng tranh chấp nồng độ).

- Nếu do rối loạn hô hấp tế bào : liệu pháp oxy là vô tác dụng, không đúng cơ chế.

http://tieulun.hopto.org

6. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HÔ HẤP NGOÀI

6.1. RỐI LOẠN THÔNG KHÍ.

6.1.1. Phân loại theo cơ chế bệnh sinh

Về sinh lý bệnh và về lâm sàng, có hai loại rối loạn thông khí, từ đó cũng có hai loại suy hô hấp :

- *Rối loạn thông khí (do) hạn chế* : Là khi giảm khối nhu mô phổi (tức số lượng phế nang) tham gia trao đổi khí với môi trường ngoài.

* Có thể lượng phế nang bị giảm thật sự (về giải phẫu), ví dụ khi bị cắt bỏ các thùy phổi, teo phổi người già, teo phổi do tắc nhánh phế quản, xẹp phổi (atelectasis)...

Về xẹp phổi. Các phế nang xẹp xuống khiến cả một vùng phổi xẹp, hoàn toàn không chứa khí và bị loại trừ ra khỏi quá trình thông khí và khuếch tán. Do hai nguyên nhân : a) tắc hẳn nhiều nhánh phế quản nhỏ, hoặc vài nhánh lớn (u, cục nhầy, dị vật). Sau một số phút hay giờ, không khí nhốt trong các phế nang này bị hấp thu hết, phế nang xẹp lại nếu vách đủ mềm mại; trường hợp vách cứng (do bị xơ hoá) thì áp lực âm trong phế nang gây tràn dịch đầy phế nang. b) thiếu chất hoạt diện : nguyên nhân chủ yếu gây chết ở trẻ đẻ non, do xẹp toàn bộ hay phần lớn phổi.

* Có thể chỉ giảm về chức năng của phế nang :

+ Do tổn thương và khuyết tật ở lồng ngực (khung xương và các cơ hô hấp) : gù, vẹo cột sống, thủng lồng ngực do chấn thương, liệt cơ hoành, đau thần kinh liên sườn... khiến nhiều phế nang không được lôi kéo vào hoạt động chức năng. Tóm lại, đây là rối loạn về cơ học.

+ Do bệnh lý ở bản thân nhu mô phổi : phù phổi, viêm phổi, xơ phổi, bụi phổi, chướng phế nang, tăng thể tích cặn...

Khi thăm dò chức năng, các chỉ số về thể tích thuần túy đều giảm; các chỉ số lưu lượng có thể giảm (kết hợp, hoặc thứ phát) hay vẫn bình thường.

- *Rối loạn thông khí (do) tắc nghẽn* : khi có sự chít hẹp của đường dẫn khí ảnh hưởng tới sự trao đổi khí của số lớn phế nang. Nhớ rằng bình thường vẫn có khoảng 10% số phế quản tận co lại để các phế nang luân phiên nghỉ.

Khi thăm dò chức năng, các chỉ số liên quan lưu lượng đều giảm; còn các chỉ số thuần túy về thể tích có thể bình thường hay giảm (thứ phát).

- Có thể chia rối loạn tắc nghẽn ra :

+ Do đường dẫn khí cao (từ trên khí quản) : phù thanh quản, bạch hầu, thắt cổ, dị vật lớn;

+ Do đường hô hấp sụn (dị vật nhỏ, u);

+ Do đường hô hấp màng : a) co thắt tạm thời cơ Ressessell (hen); b) do thành phế quản phì đại hoặc tiết dịch (viêm mạn, ngộ độc mạn tính khói thuốc lá).

http://tieulun.hopto.org

Sự phân định các loại trên : dựa vào kết quả đo các chỉ số lưu lượng hô hấp.

6.1.2. Phân loại theo vị trí tổn thương

Cũng qua đây, người ta đưa thêm một cách phân loại suy hô hấp.

a) Bệnh lý thần kinh-cơ :

- *Do trung tâm :* khi trung tâm hô hấp bị ức chế hoặc tê liệt, thậm chí bị hủy hoại. Ví dụ, do chấn thương sọ não vùng hành-cầu, một số thể viêm não, ngộ độc (hoá chất, thuốc : thuốc ngủ, thuốc mê, thuốc dãn phế quản...)...

- *Do dẫn truyền từ trung tâm đến cơ hô hấp:* chấn thương đốt sống cổ, viêm thần kinh liên sườn, bệnh bại liệt thể cao...

- *Do bản thân cơ hô hấp* : chấn thương lồng ngực (thủng, tổn thương cơ) viêm cơ hô hấp, bệnh nhược cơ, ngộ độc curare, liệt cơ hoành...

Nếu các cơ hít vào bị giảm chức năng sẽ có giảm dung tích sống (VC) và tổng dung tích phổi (TLC); còn nếu giảm chức năng cơ thở ra sẽ gây tăng thể tích cặn (RV).

b) Bệnh lý khung xương:

Tật của khung xương : quá nhỏ so với chiều cao (hậu quả của suy dinh dưỡng thời thơ ấu, thiếu vitamin D...); khớp cứng làm hạn chế dãn nở lồng ngực khi thở; gù, vẹo cột sống, mảng sườn di động... đều làm hạn chế thông khí. VC và FEV_1 giảm rõ rệt nhưng chỉ số Tifeneau bình thường.

c) Bệnh lý phổi-màng phổi

- *Phổi* . Có thể đưa đến rối loạn thông khí khi mắc các bệnh như: kém sản xuất surfactant, bệnh phổi thâm nhiễm lan tỏa (lao xơ, xơ phổi, bụi phổi, phù phổi, chướng phế nang, lao kê...), bệnh phổi ổ lớn (như viêm phổi thùy, phế quản phế viêm...) đều đưa đến giảm thông khí.

Về surfactant (chất hoạt diện): lớp nước rất mỏng lót ở bề mặt trong của phế nang có sự liên kết phân tử với ái tính cao, do vậy - ngoài tác dụng tốt (bảo vệ) - còn có tác dụng xấu là hạn chế *tính mềm dẻo* C (C=compliance) và khả năng dãn nở (dilatation) của phế nang. Các phân tử chất hoạt diện nằm xen kẽ giữa các phân tử nước giúp làm giảm sức căng bề mặt do lớp nước mỏng tạo ra, giúp cho phế nang dễ dãn nở dưới áp lực P của không khí hít vào. Công thức liên quan là : $V = C \times P$. Nếu thiếu chất hoạt diện, phải có áp lực khí rất lớn mới gây được dãn nở phế nang ở mức bình thường, điều này vượt khả năng của các cơ hít vào gắng sức.

- *Màng phổi* : dày và dính (sau viêm) gây co kéo và làm phổi khó dãn nở, tràn dịch chiếm dụng dung tích lồng ngực, dẫn đến giảm VC, TLC, giảm nhẹ thể tích cặn (RV) và giảm rõ thể tích cặn chức năng (FRV).

http://tieulun.hopto.org

d) Bệnh lý đường dẫn khí

Đường dẫn khí từ họng đến tiểu phế quản chỉ thuần túy làm chức năng "dẫn" mà không có chức năng hô hấp. Khi bị chít hẹp, sẽ đưa lại hậu quả tăng sức cản, nhất là khi hít vào, khiến các cơ hô hấp phải khắc phục, kể cả phải huy động các cơ thở cố. Chỉ số hô hấp hay được dùng để đánh giá là FEV_1 (VEMS) và chỉ số Tifeneau (FEV_1/VC), nhưng tốt hơn nữa là tỷ số FEV_1/FVC.

- *Trường hợp tắc nghẽn lan tràn ở các phế quản nhỏ* : Trong 1/3 đầu của nghiệm pháp thở ra gắng sức, tốc độ luồng khí phụ thuộc vào : a) lực co của các cơ thở ra, b) khả năng co lại của phổi (do đang căng đầy khí, áp lực cao), và c) mức tắc nghẽn của khí-phế quản. Trái lại, trong 2/3 sau của thì thở ra gắng sức, tốc độ luồng khí chỉ phụ thuộc vào mức tắc nghẽn (và phần nào phụ thuộc vào khả năng co nhỏ của phổi). Thể tích khí thở ra tương đương thể tích khí hít vào, nhưng lưu lượng thì khác nhau : thì hít vào là chủ động đồng thời đường dẫn khí dãn rộng; còn thì thở ra là thụ động và áp lực khí quanh phế quản tăng cao (ép nhỏ chúng lại). Do vậy, lưu lượng (hay tốc độ) luồng thở ra chỉ bằng 0,9 (tức 9/10, hay 90%), so với lưu lượng hít vào. Nếu có chướng ngại ở đường thở thì tỷ lệ trên càng thấp hơn (<80%, có trường hợp chỉ bằng 30%, hoặc còn nhỏ hơn).

- *Trường hợp tắc nghẽn ở khí quản và các phế quản lớn* (nằm ngoài phổi) thì thăm dò bằng nghiệm pháp thở ra gắng sức lại cho kết quả khác hẳn, vì khi hít vào, chỗ chít hẹp lại có xu hướng co nhỏ hơn nữa vì áp lực ở đó âm hơn áp lực khí quyển; còn trong thì thở ra chỗ chít hẹp lại có xu hướng dãn rộng vì áp lực luồng khí thở ra cao hơn áp lực khí quyển. Nếu lập tỷ lệ lưu lượng thở ra/lưu lượng hít vào thì kết quả sẽ đảo ngược, từ <1 trở thành >1 (có thể đạt 150%, có trường hợp đạt 230% hoặc hơn nữa).

e) Bệnh lý ngoài hô hấp :

Cổ chướng, gan to, căng chướng dạ dày... ảnh hưởng tới hô hấp do cản trở di động của cơ hoành.

6.2. BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

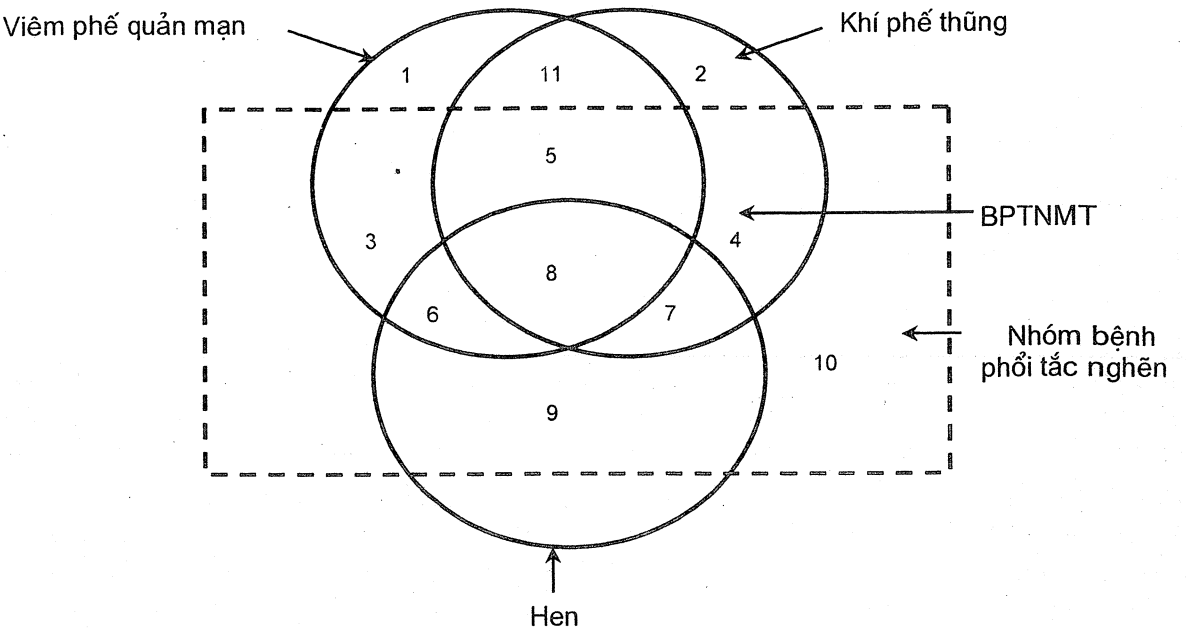
(*COPD: Chronic Obstructive Lung Disease*)

6.2.1. Phân lập bệnh

Trước đây, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dùng để chỉ một nhóm bệnh tại phổi có triệu chứng chung là thu hẹp đường kính của các phế quản nhỏ, do tiết dịch, dày vách hoặc do co thắt, dẫn tới cản trở cơ học gây ra khó thở ra (phải gắng sức). Gồm có: hen, viêm phế quản, và chướng phế nang (khí phế thũng).

Những năm gần đây (từ 2001), do tăng cường nghiên cứu, người ta tách ra một bệnh riêng từ 3 bệnh trên, gọi tên là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Nói cách khác, COPD, hen và viêm phế quản mạn là những vòng tròn riêng, nhưng chồng lấn lên nhau tạo ra những vùng chung về biểu hiện và triệu chứng. Còn khí phế thũng có thể chỉ là hậu quả của 3 bệnh này. Xem hình phía dưới:

http://tieulun.hopto.org



6.2.2. Nguyên nhân, giai đoạn, chẩn đoán

a) Nguyên nhân

- Di truyền: thiếu alpha 1-antitrypsin, phế quản nhạy đáp ứng với kích thích.

- Ngoại cảnh: hàng đầu là khói thuốc lá, rồi khói và bụi do môi trường bị ô nhiễm hoặc do tiếp xúc nghề nghiệp.

b) Các giai đoạn: có 4 giai đoạn:

- Giai đoạn 0: ho, khạc đờm mạn tính; chức năng hô hấp còn bình thường.

- Giai đoạn 1: bắt đầu có hạn chế dòng khí, FEV1 còn 80% mức lý thuyết; FEV1/FVC < 70%.

- Giai đoạn 2: FEV1 nằm giữa 30 và 80%; được chia thanh 2 giai đoạn: a và b tuỳ theo FEV1 dưới hay trên 50%.

- Giai đoạn 3: FEV1<30%.

c) Chẩn đoán: người hút thuốc hoặc phơi nhiễm nếu có ho và khạc đờm kéo dài; tiếp đó có biểu hiện thở khó (ví dụ, ban đầu chỉ là phải thở tới 20 lần/phút lúc nghỉ); thăm dò: FEV1 còn 80%.

6.2.3. Bệnh lý học, mô bệnh học

- *Viêm mạn tính*: ở toàn bộ đường dẫn khí, nhu mô và mạch máu phổi, do khói, bụi gây ra. Tích tụ đại thực bào, CD8, và đa nhân trung tính. Chúng bị hoạt hoá giải phóng ra rất chất trung gian khác nhau: leukotriene B4 (LTB 4), IL-8, TNF-α, nhất là các proteinase gây phá huỷ cấu trúc phổi. Trong khi đó, hoạt tính anti-proteinase (kháng lại, hạn chế tác hại) ở nhiều bệnh nhân lại giảm bẩm sinh.

http://tieulun.hopto.org

- ***Proteinases***: quan trọng nhất là do BC trung tính tiết ra. Ở hệ hô hấp, chúng tiết elastase, là một enzyme đầu tiên được biết là có tác dụng đặc hiệu làm vỡ các vách phế nang, gây viêm phế quản, giảm biểu mô có tiêm mao và tăng bài tiết chất nhầy. Ngoài ra, bạch cầu này còn tiết cathepsin nhưng kém quan trọng hơn elastase.

- ***Vai trò của các chất oxy - hoá:*** có sự tích tụ các chất oxy hóa và chúng thật sự đóng vai trò bệnh sinh, ví dụ nồng độ cao *hydrogen peroxide* trong dịch ngưng tụ của khí thở ra của bệnh nhân, đặc biệt trong đợt cấp; cũng như nồng độ 8-iso-prostane trong hơi thở và nước tiểu (như một chất chỉ thị oxy hoá). Các chất oxy-hoá có thể gây đợt cấp thông qua một số cơ chế, như hoạt hoá yếu tố sao chép nhân *k* B (NF - *k* B), khởi động gen tạo TNF-α, IL-8 cùng với các proteins gây viêm khác làm phá huỷ các antiproteases, như là α-antitrypsin và tiết chất ức chế leukoprotease, do vậy làm tăng đáp ứng viêm và gây tổn thương do phân huỷ protein (proteolytic injury). Xem hình ở dưới:

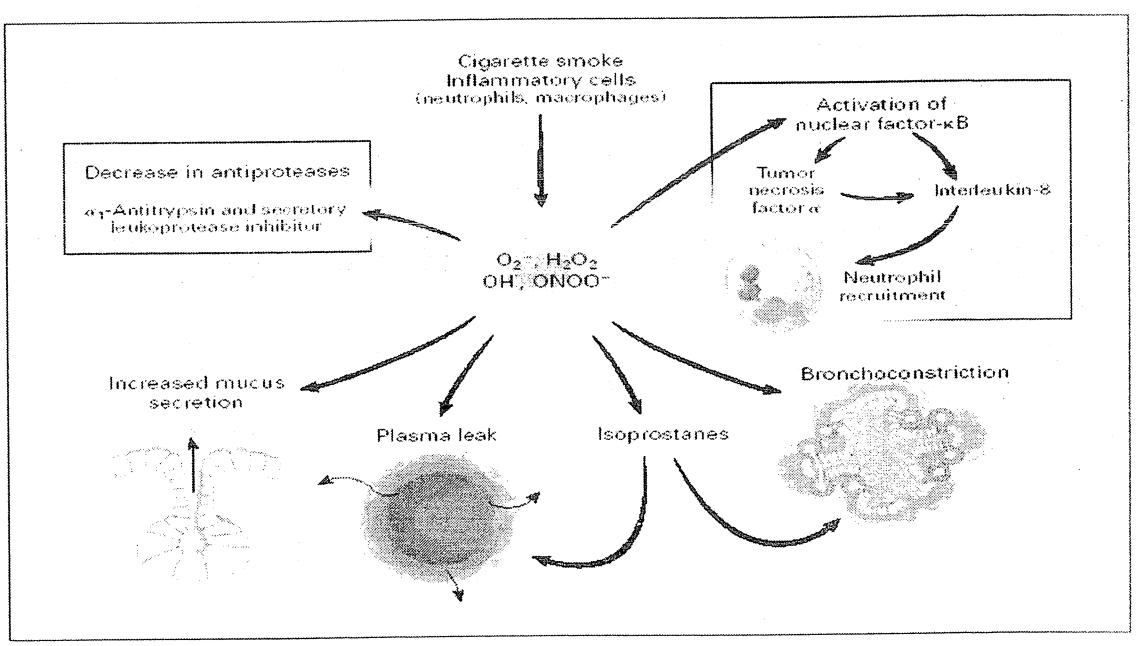
- ***Tại các vị trí:***

+ Ở đường dẫn khí trung tâm (đường kính > 2- 4 mm) có xâm nhập các tế bào viêm, tăng tiết nhầy, tăng sinh cơ trơn và mô đệm ở vách.

+ Đường dẫn khí ngoại biên (đường kính < 2 mm) có hiện tượng *tái cấu trúc* (tăng sợi collagen và mô xơ) ở vách, gây hẹp và tắc nghẽn không hồi phục.

+ Tại nhu mô, có phình giãn và phá huỷ phế nang, gây giãn phế nang ở trung tâm tiểu thuỳ.

+ Tại thành mạch: dầy lên là tổn thương đặc trưng của hệ mạch phổi gồm:



Hình 16.1. Bệnh sinh COPD

Khói (thuốc lá), bụi gây viêm, tích tụ tế bào và các chất protease, O^{2-}, H_2O_2 từ đó gây ra (theo chiều kim đồng hồ) sản xuất TNF, co thắt phế quản, rò thoát huyết tương, tiết nhầy, giảm hoạt tính anti – proteinase.

http://tieulun.hopto.org

6.2.4. Sinh lý bệnh

Sự thay đổi giải phẫu bệnh dẫn tới những thay đổi sinh lý bệnh tương ứng, đặc trưng của bệnh: *tăng tiết nhầy và giảm chức năng các tế bào lông chuyển, hạn chế dòng khí thở ra, hiện tượng căng phổi qúa mức, rối loạn trao đổi khí, tăng áp động mạch phổi, và tâm phế mạn.* Hậu quả thấy được là ho và khạc đờm mạn tính trong nhiều năm. Gồm có:

a) Hạn chế dòng khí thở ra

Là đặc trưng nổi bật nhất của BPTNMT, xuất hiện ngay từ khi chưa có các dấu hiệu lâm sàng (khó thở), nhưng FEV1 đã thay đổi. Tiến triển chậm, nhưng sẽ tới khi tự bệnh nhân cảm nhận được. Đo FEV là yếu tố quan trọng nhất để xác định hạn chế dòng khí và để đánh giá mức độ nặng của bệnh.

Có hai nhóm nguyên nhân gây hạn chế dòng khí thở ra:

- Nhóm nguyên nhân không thể hồi phục được: do xơ và hẹp đường dẫn khí (tái cấu trúc - remodeling), mất tính co hồi của phế nang và mất khả năng duy trì sức căng của các đường thở nhỏ.

- Những nguyên nhân có thể hồi phục được: tích tụ các tế bào viêm, dịch viêm và chất nhầy ở phế quản; co thắt cơ trơn đường dẫn khí trung tâm và ngoại biên, cuối cùng là hiện tượng phổi căng quá mức khi gắng sức.

b) Căng phổi quá mức và áp lực dương cuối thì thở ra
(hyperinflation and Positive End-Expiratory Pressure: auto-PEEP)

Là những biến đổi rất đặc trưng của bệnh

- Căng phổi quá mức

Do những biến đổi đặc hiệu về giải phẫu bệnh và mô bệnh học nói trên, bệnh nhân thở ra không thật hết lượng khí vừa mới hít vào. Áp lực khí làm phế nang tăng cao - nhất là khi hít vào.

- *Auto-PEEP* (auto Positive End-Expiratory Pressure)

Phế nang dần dần trở thành cái bẫy nhốt khí. Dung tích cặn chức năng (FRC) tăng dần, ngòi gây căng quá mức (hyperinflation), còn sinh ra tình trạng áp lực trong phổi cuối kỳ thở ra không thể trở về bằng áp lực khí quyển, khiến áp lực vẫn là dương (+) ở cuối thì thở ra, tức *auto-PEEP* (auto Positive End-Expiratory Pressure) là một áp lực dương tự phát, kín đáo trong phế nang ở cuối thì thở ra do các yếu tố bệnh sinh sẵn có của BPTNMT, gặp ở bệnh nhân nặng, dù thở tự nhiên hay đang thở máy. Tên gọi khác: PEEP nội tại (intrinsic), PEEP ngầm (occult), PEEP nội sinh (endogenous).

Auto-PEEP và căng phế nang quá mức có thể xuất hiện ngay khi chưa có hạn chế đáng kể dòng khí hay tắc nghẽn là khi trung tâm hô hấp bị kích thích mạnh gây tăng thông khí (thở quá nhanh do tăng lao động, hoặc do chế độ cài đặt ở máy thở), thời gian thở ra không đủ để đẩy hết thể tích khí đã thở vào trước đó cũng dẫn đến hậu quả khí bị bẫy và áp lực trong phế nang cuối thì thở ra không trở về ngang bằng với áp lực đường thở mở (đầu ống nội khí quản hoặc miệng).

http://tieulun.hopto.org

6.2.5. BPTNMT khác biệt với hen phế quản (HPQ)

Mặc dù trong lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn được điều trị như một thể hen đáp ứng kém với thuốc đặc trị, nhưng về bệnh sinh thì hai bệnh khác hẳn nhau. Một bên là bệnh quá mẫn (dị ứng) với tích tụ mast, ưa acid, CD4; chất trung gian quan trọng là histamin, ít tiết đờm, đáp ứng tốt với corticoid; bên kia là viêm với đa nhân, đại thực bào, CD8, chất tác hại là TNF, tiết đờm và không đáp ứng với corticoid

Bảng so sánh khác biệt giữa Hen và BPTNMT		
Phản ứng viêm	**Hen**	**BPTNMT**
Tế bào	Tế bào Mast BC ái toan (Eosinophils) CD4+ Macrophages: +	BCĐNTT (Neutrophils) CD8+ Macrophages: ++
Trung gian hoá học	LTB4, histamine IL-4, IL-5, IL-13 Eotaxin, RANTES Oxidative stress: +	LTB4 TNF-α IL-8, GRO-α Oxidative stress: +++
Hậu quả	Toàn bộ đường thở Quá mẫn đường thở: +++ Bong tróc biểu mô Xơ hoá: + Không phá huỷ nhu mô Mucus secretion: +	Ưu thế đường thở ngoại vi Quá mẫn đường thở: ± Biểu mô metaplasia Xơ hoá: ++ Phá huỷ nhu mô Mucus secretion: +++
Đáp ứng với corticosteroid	Đáp ứng tốt (+++)	Rất kém đáp ứng (±)

6.3. RỐI LOẠN KHUẾCH TÁN

Phế nang vừa trao đổi khí với bên ngoài (bằng thông khí, chủ động), vừa trao đổi khí với bên trong (bằng khuếch tán, thụ động). Điều kiện để hoàn thành chức năng khuếch tán gồm :

- *Đầu vào* : áp lực oxy ở phế nang phải cao hơn và áp lực khí dioxyd carbon phải thấp hơn các chỉ số này ở máu. Chính quá trình thông khí nhằm luôn luôn "đổi mới" khí trong phế nang đã giúp đảm bảo điều kiện này.

- *Đầu ra* : máu ở mao mạch quanh phế nang phải luôn luôn được đổi mới để sẵn sàng tiếp nhận oxy và đào thải dioxyd carbon.

- *Bản thân màng khuếch tán* : phải đủ rộng và đủ mỏng để đảm bảo số lượng và tốc độ các khí khuếch tán qua màng.

http://tieulun.hopto.org

Mức độ khuếch tán (D) một chất khí qua màng phụ thuộc vào 5 yếu tố mà người ta phải đưa vào công thức để tính toán :

$$D = \frac{\Delta P x A x S}{d x \sqrt{MW}}$$

a) Hiệu số áp lực khuếch tán (ΔP): sự chênh lệch áp lực khí ở hai bên màng càng lớn, lưu lượng khuếch tán càng lớn.

b) Diện tích màng (S) : càng rộng, lưu lượng khuếch tán càng lớn.

c) Độ dày màng (d) : càng nhỏ, lưu lượng khuếch tán càng lớn.

d) Phân tử lượng (MW) càng nhỏ, lưu lượng khuếch tán càng lớn.

e) Độ hoà tan (A) : càng tăng, lưu lượng khuếch tán càng lớn.

Đối với chức năng khuếch tán ở phổi, đáng lưu ý là :

- Các thông số MW và A là không đổi trong khuếch tán khí từ phổi vào máu;

- Các thông số thay đổi do bệnh lý là : ΔP, d, và S, sẽ được phân tích ở dưới;

- Độ hoà tan của CO_2 là 0,57, gấp 20 lần so với của oxy (0,024), do vậy hiệu số áp lực CO_2 chỉ cần bằng 1/20 của oxy cũng đủ để phổi đào thải hàng ngày một thể tích CO_2 tương đương thể tích oxy hấp thu vào cơ thể.

6.3.1. Rối loạn khuếch tán do giảm diện tích màng trao đổi

Chỉ diện tích chức năng mới có ý nghĩa trong khuếch tán. Đó là diện tích vách phế nang được a) thông khí tốt, và b) được hệ tiểu tuần hoàn tưới máu đầy đủ.

- Giảm diện khuếch tán do giảm khối nhu mô phổi

Gặp trong trường hợp : bị cắt thùy hay lá phổi, thiếu chất surfactant (ở trẻ đẻ non, hoặc trong shock : làm đường kính phế nang nhỏ lại do tác dụng gây tăng sức căng bề mặt của lớp nước lót) chướng phế nang (những phế nang chướng to mất lớp vách ngăn và làm xẹp các phế nang bên cạnh), viêm phổi (phế nang chứa dịch đông đặc), phù phổi, nhất là phù phổi cấp (lòng phế nang đầy dịch phù)...

Về vai trò chất surfactant : Nếu ta bơm khí với áp lực *P* vào một chùm bóng bay thông nhau, nhưng có bán kính *r* khác nhau thì theo định luật La Place (P = 2T/r). Nếu sức căng *T* của vách bóng là không đổi thì trái bóng nào có đường kính càng nhỏ thì áp lực P bên trong sẽ càng lớn. Theo nguyên lý cân bằng, áp lực sẽ chuyển từ nơi cao (ở các trái bóng nhỏ) sang nơi thấp (ở các trái bóng lớn). Sau ít lâu, các trái nhỏ càng xẹp và các trái lớn càng phình ra. Điều này cũng xảy ra đối với các phế nang nếu thiếu chất surfactant : bệnh nhân có vô số phế nang bị xẹp bên cạnh các phế nang khổng lồ. Kết cục là diện khuếch tán chức năng giảm đi. Surfactant giúp phế nang khỏ lâm vào tình trạng trên. Về bản chất, các phân tử surfactant có thành phần hoá học chủ yếu là dipalmitol lecithin, có sức hút liên kết càng tăng lên nếu nằm càng xa nhau. Nhờ vậy, chúng điều chỉnh sức căng bề mặt T do lớp nước lót gây ra. Trong các phế nang lớn, các phân tử surfactant bị trải mỏng, nằm xa nhau, nhờ vậy tạo ra sức căng lớn làm cho phế nang không thể bành trướng

http://tieulun.hopto.org

thêm, mà nhỏ đi. Trái lại, trong các phế nang nhỏ, các phân tử surfactant nằm gần nhau nên lực hút nhau rất yếu, giúp cho phế nang không bị giảm bán kính thêm nữa, mà tăng lên.

- *Về chướng phế nang* : có thể do di truyền hoặc do mắc phải, phế nang thường xuyên chịu áp lực cao trong một thời gian dài. Bệnh hay gặp ở người hen mạn tính, làm nghề thổi thủy tinh, thổi kèn và ở người nghiện thuốc lá... Các phế nang to lên bất thường, mất vách ngăn với phế nang bên cạnh, đồng thời xơ hoá và chèn ép các phế nang còn tương đối lành lặn và chèn ép mao mạch. Do vậy, diện tích giải phẫu và diện tích chức năng đều giảm.

- Giảm diện khuếch tán do giảm thông khí

Đã nói ở phần Rối loạn thông khí. Thông khí giảm, làm chậm đổi mới không khí trong nhiều phế nang, thậm chí bị loại khỏi chức năng khuếch tán.

- Giảm diện khuếch tán do rối loạn tưới máu phế nang

Suy tim trái làm máu ứ ở phổi, suy tim phải làm giảm lưu lượng tiểu tuần hoàn đều gây giảm diện khuếch tán về mặt chức năng.

* *Tâm-phế mạn* : Đó là bệnh phổi mạn tính do bệnh lý tim gây ra. Cơ chế chung là tim trái suy gây ứ máu mao mạch phổi và tăng áp lực tiểu tuần hoàn. Lưu lượng máu qua phổi rất thấp do vậy diện khuếch tán chức năng giảm nghiêm trọng, sẽ đưa đến xơ phổi và suy hô hấp. Ngày nay, còn gặp tâm phế mạn khi thiếu oxy kéo dài, đa hồng cầu, hoặc tắc hẹp động mạch phổi... nghĩa là tình trạng đưa đến tăng áp lực tiểu tuần hoàn.

- Đáng chú ý tình trạng bệnh lý gọi là "phổi sốc" (shock lung) : gặp trong nhiều loại sốc toàn thân khác nhau nhưng biểu hiện đặc biệt nặng nề ở phổi.. Tại phổi, có phù mô kẽ, tiết dịch ở lòng phế nang, xuất huyết vách phế nang, giảm tính đàn hồi. Thở rất nông và rất nhanh, nhiều tiếng ran ẩm. Thường đưa đến suy hô hấp cấp tính.

6.3.2. Rối loạn khuếch tán do không phù hợp giữa thông khí và tưới máu

Nếu gọi V là thể tích khí lưu thông ở phế nang, Q là thể tích máu tưới cho phế nang thì tỷ số V/Q =1 là tối ưu cho khuếch tán máu. Trung bình, V=4000 ml/phút, còn Q=5000 ml/phút, do vậy P/Q= 0,8. Bình thường vẫn có những vị trí trong phổi không đạt trị số tối ưu trên. Chẳng hạn, do vị trí thấp (khi đứng) và có áp lực âm tương đối lớn, nên đáy phổi được tưới máu nhiều hơn các phần khác của phổi, ở đó V/Q=1. Mặt khác, những nơi tương đối kém được tưới máu (đỉnh phổi) cũng kém trao đổi khí làm cho phân áp CO_2 ở đó tăng lên gây co mao mạch khiến lưu lượng máu càng giảm (V/Q<0,8).

Trong tất cả các trường hợp giảm thông khí phổi (đã nói trên), V giảm rõ rệt, do vậy V/Q giảm ở mọi vùng phổi.

Mở rộng khái niệm về "khoảng chết". Không khí nằm ở khí quản và phế quản sụn không tham gia hô hấp, nghĩa là không trao đổi với máu, được gọi là nằm ở *khoảng chết giải phẫu* (120 ml). Ở người bình thường vẫn có một số rất ít phế nang

http://tieulun.hopto.org

không có sự trao đổi khí với máu, cũng gọi là khoảng chết (khoảng 10 hay 20 ml); nếu gộp với khoảng chết giải phẫu, ta có khoảng chết sinh lý (130-140 ml). Trong bệnh lý, có những vùng phế nang tuy có thông khí, nhưng không có cơ hội trao đổi khí với máu (Q=0) và đạt tới thể tích rất lớn, có thể gấp nhiều lần khoảng chết giải phẫu.

6.3.3. Rối loạn khuếch tán do tăng độ dày màng trao đổi

Oxy ở phế nang vào tới hồng cầu để kết hợp với hemoglobin phải xuyên qua 8 lớp; đó là chiều dày của màng khuếch tán :

(1) Lớp nước lót phế nang

(2) Biểu bì phế nang

(3) Màng cơ bản của lớp biểu bì

(4) Khoảng kẽ

(5) Màng cơ bản của lớp nội mạc mao mạch

(6) Nội mạc mao mạch

(7) Lớp huyết tương

(8) Màng hồng cầu.

Trên nguyên tắc, bất cứ lớp nào dầy lên cũng làm tăng khoảng cách phải di chuyển của phân tử khí. Tuy nhiên, trên thực tế nhiều lớp có chiều dầy coi như cố định (màng hồng cầu), chỉ có một số lớp tăng chiều dày rõ rệt trong bệnh lý : lớp nước lót và lớp kẽ với lưới xơ. Hai nhóm bệnh gây dầy rõ rệt màng khuếch tán là :

- Phù phổi, viêm phổi thùy, viêm phổi phế quản trẻ em : lớp nước lót phế nang dày lên, có khi chiếm hết khoảng trống trong lòng phế nang.

- Xơ phổi : làm lớp biểu bì và khoảng kẽ dày lên do mô xơ phát triển.

6.3.4. Rối loạn khuếch tán do giảm hiệu số phân áp:

a) Vài khái niệm:

Phân áp cao nhất của oxy khí quyển là tại độ cao 0 mét và đạt tới ~160 mmHg. Vào tới phế nang, oxy trộn với khí cặn nên phân áp còn 100 mmHg. Tại mao mạch quanh phế nang, phân áp này là 40 mmHg. Như vậy, hiệu số khuếch tán là 60 mmHg. Hiệu số này đối với CO_2 là (46-40=) 6 mmHg.

Phân áp và thể tích oxy, dioxyd carbon trong máu

Chỉ số	Động mạch	Tĩnh mạch	Chênh lệch
Phân áp oxy	95-100 mmHg	40 mmHg	55-60 mmHg
Phân áp CO_2	40 mmHg	45-46 mmHg	5-6 mmHg

http://tieulun.hopto.org

Tuy nhiên, trên thực tế, sự trao đổi khí được thực hiện liên tục suốt chiều dài mao mạch quanh phế nang, nghĩa là hiệu số phân áp ở đầu mao mạch rất khác với hiệu số phân áp ở cuối mao mạch mà không giữ cố định như các con số nêu ở bảng trên, Nói cách khác, phân áp oxy ở đầu mao mạch phổi tuy đúng là 40 mmHg, nhưng cho tới cuối mao mạch đã tăng dần lên và đạt tới 95-100 mmHg. Nay, người ta hay sử dụng khái niệm *khuynh áp* cho phù hợp thực tế hơn. Đó là tích phân của áp lực oxy đi từ đầu này tới đầu kia của mao mạch. Với các thiết bị đo chính xác, người ta thu được khuynh áp bình thường giữa hai đầu mao mạch của oxy là 11 mmHg; còn của CO_2 là 1mmHg. Với các trị số khuynh áp trên, chỉ cần máu có mặt ở mao mạch phổi trong vòng 0,25 giây là kịp để nó nhận đủ oxy và thải CO_2, nhưng trên thực tế máu đi qua mao mạch phổi trong 0,8 giây, quá đủ để nó thu nhận và đào thải.

b) Một số trường hợp rối loạn liên quan thay đổi phân áp oxy:

- *Thở oxy nguyên chất, kéo dài :* sẽ làm thay đổi thành phần khí cặn. Khí cặn bình thường có 13 % oxy (phân áp 100mmHg), sẽ tăng dần tới 50% (phân áp 300-400 mmHg) và hơn nữa. Dẫu vậy, máu vẫn chỉ nhận được một lượng oxy cố định (tùy thuộc nồng độ Hb), nhưng hậu quả bệnh lý là oxy được hấp thu rất nhanh sẽ đưa đến xẹp phế nang.

- *Các bệnh làm tăng khí cặn :* xơ phổi, chướng phế nang làm cho phân áp oxy phế nang giảm, còn phân áp CO_2 tăng lên, nghĩa là giảm hiệu số và khuynh áp oxy cũng như CO_2, sẽ đưa đến giảm khuyếch tán.

- *Giảm ái lực Hb với oxy* : Bình thường ái lực (p50) của hemoglobin với oxy là 26,8 mmHg, nghĩa là ở phân áp oxy này sẽ có 50% Hb gắn được oxy. Nếu ái lực này giảm đi sẽ làm cho khả năng khuyếch tán oxy từ phế nang vào máu giảm theo. Đó là khi sốt cao, nhiễm nóng, giảm pH (nhiễm toan), tăng phân áp CO_2 ở máu...

7. SUY HÔ HẤP

7.1 ĐỊNH NGHĨA

- Là tình trạng chức năng của hệ hô hấp ngoài không đảm bảo được yêu cầu cung cấp oxy và đào thải dioxyd carbon cho cơ thể.

Để cụ thể và thực tiễn hơn, người ta coi suy hô hấp là tình trạng chức năng của bộ máy hô hấp không duy trì được pO_2 và pCO_2 trong máu động mạch ở mức bình thường.

7.2. PHÂN LOẠI

7.2.1. Theo mức độ:

a) Suy độ 1 :

Thiếu oxy khi lao động cơ bắp ở cường độ cao mà trước khi suy cơ thể vẫn thực hiện được dễ dàng. Lâm sàng dựa vào tình trạng *khó thở* xuất hiện khi lao động nặng. Đó là dấu hiệu dễ thấy, đơn giản và thuận tiện. Tuy nhiên, nó mang tính chủ

http://tieulun.hopto.org

quan, khó kiểm tra, có thể lẫn lộn với suy tim; do vậy chỉ có giá trị gợi ý để tiến hành các nghiệm pháp thăm dò hô hấp, tối thiểu là a) loại trừ bệnh tim; b) đo pO_2 ở máu động mạch.

b) Suy độ 2 :

Giảm pO_2 ở máu động mạch khi lao động vừa

c) Suy độ 3 :

Giảm pO_2 ở máu động mạch khi lao động nhẹ

d) Suy độ 4 :

Giảm pO_2 ở máu động mạch ngay cả khi nằm nghỉ.

7.2.2. Theo vị trí điều khiển và thực thi của hệ hô hấp ngoài

Ta có (xem phần 4.1.2.) các loại sau:

- Suy do trung tâm: Đây là trường hợp không thực hiện được các nghiệm pháp thăm dò, không phát hiện tổn thương thực thể ở lồng ngực, phổi và đường dẫn khí.

- Suy do thần kinh-cơ và khung xương (gọi chung là do lồng ngực) : Thăm dò ít giá trị hoặc không cần thiết, không thể thực hiện được.

- Suy do phổi : Thăm dò bằng hô hấp kế là cần thiết và đem lại nhiều lợi ích trong trường hợp suy mạn tính.

Bởi vậy, trường hợp suy do phổi người ta phân thêm thành hai nhóm nhỏ theo sinh lý bệnh với kết quả thăm dò khác nhau :

+ *Suy hô hấp do nhu mô phổi :* gọi là suy hô hấp hạn chế,

+ *Suy hô hấp do đường dẫn khí* : gọi là suy hô hấp tắc nghẽn.

7.3. BIỂU HIỆN CỦA SUY HÔ HẤP.

7.3.1. Các biểu hiện bên ngoài

a) Hô hấp chu kỳ :

Là kiểu thở bất thường, lặp đi lặp lại có chu kỳ, có thể gặp trong một số bệnh. Tổng quát, đối tượng thở sâu một số nhịp liên tiếp rồi chuyển sang thở nông hoặc tạm ngừng, rồi lặp lại

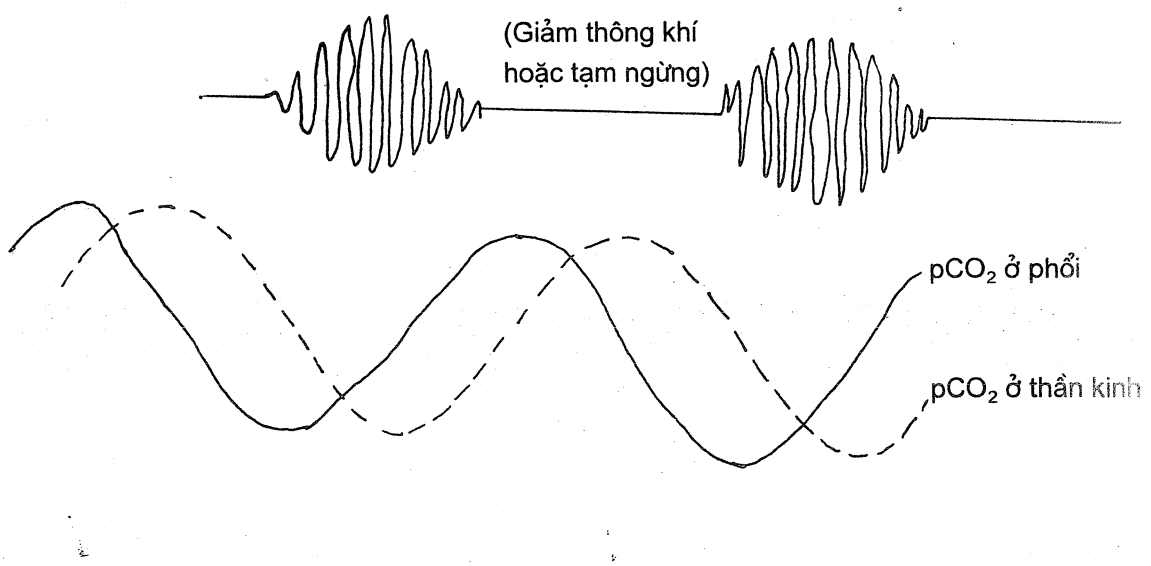
Hay gặp nhất là kiểu thở do Cheyne và Stokes mô tả, đặc trưng bằng những đợt kéo dài từ 40 đến 60 giây thở sâu xen kẽ những đợt thở nông. Nặng hơn, là những đợt thở sâu xen kẽ những đợt ngừng thở tạm thời. Cơ chế cơ bản của nhịp Cheyne-Stokes là đợt thở sâu làm mất nhiều dioxyd carbon trong máu, đồng thời làm tăng lượng oxy, trung tâm hô hấp giảm nguồn kích thích nên chuyển sang đợt thở nông. Như vậy, cơ chế này cũng phổ biến ở người bình thường, chỉ khác là quán tính ở người bệnh rất lớn.

http://tieulun.hopto.org

Nguyên nhân do :

- Thời gian để máu chuyển lên não bệnh nhân tương đối chậm nên trung tâm hô hấp không phản ứng tức thời với sự thay đổi pCO_2 và pO_2 ở máu, mà chậm chạp, lệch pha;

- Hoặc do sự điều hoà ngược âm tính (negative feedback) tăng lên ở vùng kiểm tra nhịp thở, nghĩa là sự thay đổi nhỏ CO_2 và O_2 ở máu gây ra sự thay đổi lớn hơn về thông khí so với ở người bình thường. Cơ chế này hay gặp ở bệnh nhân tổn thương não, trong đó hô hấp bị ngừng một thời gian ngắn cho đến khi máu có lượng CO_2 (rất cao) đủ kích thích trung tâm hô hấp, gây thở sâu. Kiểu thở này thường báo trước tử vong.



Cơ chế giả thuyết nhịp thở Cheyne - Stockes

pCO_2 ở máu phổi tăng giảm có chu kỳ, do vậy tham gia kích thích trung tâm hô hấp hoạt động theo chu kỳ. Nếu máu lên não với tốc độ phù hợp thì sự thay đổi pCO_2 ở thần kinh cũng chậm (lệch pha) so với ở phổi. Hô hấp chu kỳ xuất hiện, có giai đoạn tạm ngừng thở (giảm thở) khi pCO_2 ở thần kinh giảm xuống.

b) Tím tái :

Là tình trạng hemoglobin khử ở máu mao mạch từ 10-20% tăng lên ngang mức Hb khử ở tĩnh mạch (30%), khiến da, niêm mạc và những vùng giàu mao mạch ở da có màu tím như màu tĩnh mạch.

Như vậy, tím tái là do ứ trệ khí dioxyd carbon mà không phải do thiếu oxy. Vậy tím tái không nhất thiết xuất hiện trong mọi trường hợp đói oxy (ví dụ khi lên cao), ngược lại nó có thể xuất hiện khi cơ thể không thiếu oxy (bệnh đa hồng cầu). Cũng có thể tím tái xuất hiện ở một vùng hẹp (ứ trệ tuần hoàn địa phương).

http://tieulun.hopto.org

Có thể chia ra :

(1) Tím tái do kém đào thải CO_2 (các bệnh phổi, luôn luôn đi kèm thiếu oxy)

(2) Tím tái do ứ trệ tuần hoàn : toàn thân (suy tim phải...) hay địa phương (thắt garô...)

(3) Do trộn máu tĩnh mạch vào động mạch (một số bệnh tim tiên thiên có shunt...)

(4) Do đa hồng cầu (cơ chế : mật độ quá dày đặc nên khi qua phổi nhiều hồng cầu không có cơ hội đào thải CO_2), do độc chất làm thay đổi màu của Hb (methemoglobin, sulfhemoglobin, CO-hemoglobin...).

c) Khó thở (dyspnea, air hunger):

Có thể khó thở thật sự do tắc nghẽn đường hô hấp (hen, nghẹn, dị vật...) khiến bệnh nhân phải huy động cả các cơ hô hấp gắng sức và thấy rõ cảm giác "nghẹt". Cũng có thể chỉ là khó thở cảm giác như có vật nặng đè lên ngực (nhưng đường hô hấp vẫn hoàn toàn thông thoáng).

Cả hai trường hợp có cơ chế chung là sự đáp ứng tối đa của cơ hô hấp chưa đạt mức yêu cầu của các tín hiệu thần kinh do trung tâm hô hấp phát ra. Cụ thể, sự ứ trệ CO_2 (hay kết hợp với thiếu oxy) sẽ kích thích mạnh mẽ trung tâm hô hấp (vùng điều hoà, ở cao), tín hiệu từ vùng này đòi hỏi các cơ hô hấp tăng cường hoạt động, nếu các cơ đã cố gắng hết mức vẫn không đáp ứng đủ sẽ xuất hiện cảm giác khó thở. Yếu tố tâm lý cũng có một vai trò.

Như vậy, khó thở có thể xuất hiện ở một người hoàn toàn khoẻ mạnh. Một lực sĩ chạy đường dài nếu cố gắng tới mức thiếu oxy và thừa ứ CO_2 cũng thấy khó thở.

7.3.2. Biểu hiện suy hô hấp qua các chỉ số cơ bản

Chỉ số / *Bệnh*	Dung tích sống (VC)	Thể tích cặn (RV)	FEV_1 (VEMS)	Chỉ số Tifeneau (FEV_1/VC)
Xơ phổi	Giảm rõ	Tăng rõ	Giảm rõ	BT (trên 0,7)
Chướng phế nang	Giảm rõ	Tăng rõ	Giảm rõ	BT/Giảm
Hen mạn (ngoài cơn)	Giảm ít	Tăng ít	Giảm	Giảm rõ
Cắt 1 lá phổi	Giảm rõ	Giảm rõ	Giảm rõ	BT
Xẹp một thùy	Giảm	Giảm	Giảm	BT
Viêm phế quản mạn	BT/Giảm ít	BT/Tăng ít	Giảm	Giảm
Dị tật : gù nặng	Giảm	BT/tăng ít	Giảm	BT/Giảm ít

http://tieulun.hopto.org

Trên đây là vài ví dụ. Kết quả thăm dò có thể hơi khác vì mỗi bệnh có thể có nhiều thể và nhiều mức độ nặng, nhẹ.

7.3.3. Thích nghi của cơ thể trong suy hô hấp

Đó là sự thích nghi nói chung khi cơ thể thừa CO_2 và thiếu oxy. Tuy nhiên, suy hô hấp do nhiều nguyên nhân, cơ chế, do vậy không phải biện pháp thích nghi nào cũng có điều kiện được cơ thể sử dụng. Chẳng hạn, khi ứ trệ oxy, cơ thể thích ứng bằng tăng thông khí nhưng thừa CO_2 do liệt trung tâm hô hấp thì biện pháp này không thể thực hiện. Khi thiếu oxy cơ thể tăng sản xuất hồng cầu, nhưng trong bệnh đa hồng cầu lại khác. Thiếu oxy, các mô tăng cường khai thác HbO_2 nhưng thiếu oxy do rối loạn hô hấp tế bào thì biện pháp này vô hiệu...

Dưới đây là các biện pháp thích nghi thông thường mà một cơ thể bình thường có thể áp dụng, nhưng một cơ thể suy hô hấp chỉ thực hiện được một phần nào (tùy trường hợp).

- *Thích nghi của phổi* : Tăng cường thông khí cơ chế là do ứ trệ CO_2, kết hợp thiếu oxy đã kích thích trung tâm hô hấp.

- *Thích nghi của tuần hoàn* : Do tăng hô hấp tạo ra áp lực âm tính trong lồng ngực có tác dụng hút máu về tim. Mặt khác, các thụ quan ở tim và thành mạch cũng nhậy cảm với thiếu oxy làm tăng hoạt động của tim mạch.

- *Thích nghi của máu*: Thiếu oxy thận làm tăng sản xuất erythropoietin, qua đó kích thích tủy xương sản xuất hồng cầu. Trước mắt, khi mới thiếu oxy, cơ thể huy động số máu tồn đọng trong các xoang gan, lách và các mao mạch nghỉ vào vòng tuần hoàn

- *Thích nghi của tế bào và mô* : Tăng cường khai thác oxy, tận dụng tối đa lượng oxy sẵn có ở máu động mạch. Tăng độ acid (H^+) cũng như tăng CO_2 giúp phân ly nhanh HbO_2 ở các mô.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH TUẦN HOÀN

Mục tiêu

1. Nêu cách phân loại suy tim.

2. Trình bày các biểu hiện chung và của mỗi loại suy tim.

3. Trình bày các hậu quả của suy tim.

4. Trình bày cơ chế và hậu quả của cao huyết áp.

NHẮC LẠI CHỨC NĂNG TUẦN HOÀN

Khả năng thích nghi với yêu cầu cấp máu

Bộ máy tuần hoàn gồm tim và hệ thống mạch có chức năng tưới máu đầy đủ và liên tục cho mọi tế bào nhằm tạo ra môi trường sống thuận lợi cho chúng, khi chúng ở trạng thái nghỉ cũng như khi chúng hoạt động ở cường độ cao nhất.

Chức năng tuần hoàn bao gồm :

(1) Cung cấp các chất dinh dưỡng, đảm bảo nồng độ không giảm trong môi trường quanh tế bào;

(2) Mang đi các chất do tế bào đào thải, sao cho nồng độ chúng không tăng;

(3) Đưa các hormon từ tuyến tới tế bào.

Như vậy, hệ tuần hoàn tạo điều kiện để các tế bào dễ dàng trao đổi chất với môi trường xung quanh chúng, gồm tiếp nhận và đào thải.

Toàn cơ thể cũng như từng tế bào của nó luôn luôn thay đổi cường độ hoạt động để thích nghi với điều kiện sống, kéo theo sự thay đổi nhu cầu trao đổi chất, do vậy, hệ tuần hoàn cũng phải thích nghi theo. Sự phù hợp giữa lượng máu được cung cấp với nhu cầu trao đổi của tế bào phụ thuộc vào khả năng thích nghi của hệ tuần hoàn, tức là khả năng tăng năng suất của tim và mạch.

Khả năng thích nghi của hệ tuần hoàn rất lớn. Nó có thể tăng chức năng lên 8-10 lần lúc cơ thể hoạt động thể lực tối đa so với lúc cơ thể hoàn toàn nghỉ ở người bình thường, hay 12-15 lần ở người có luyện tập. Đó là nhờ sự phối hợp của tim, mạch, hô hấp và gan. Tim và mạch đảm bảo số lượng máu; còn hô hấp và gan đảm bảo chất lượng máu.

- *Tim* : Bình thường, nhịp tim 70-80/phút, mỗi nhịp bơm ra 60-70 ml máu; khi nhu cầu trao đổi của tế bào tăng lên, tim có thể bóp 180-200 nhịp, mỗi nhịp bơm 90-100 ml máu. Nhờ vậy, năng suất tăng lên 4 hay 5 lần. Thời gian để máu quay một vòng từ một phút nay chỉ còn 1/4 hay 1/5 phút. Luyện tập còn có thể làm tim tăng năng suất lên 6 hay 8 lần.

http://tieulun.hopto.org

- *Mạch* : Tế bào trao đổi chất với máu qua vách mao mạch; mao mạch có thể thích nghi bằng dãn rộng để tăng lưu lượng; đồng thời có thể tăng số lượng bằng cách mở các mao mạch nghỉ (đóng). Qua đó, sự cung cấp máu cho tế bào sẽ nhiều hơn và với áp lực cao hơn. Một cơ vân lúc hoạt động tối đa có thể có số mao mạch tăng gấp 4 lần, nhận số máu gấp 6 lần so với lúc nó nghỉ. Mạch còn giúp cơ thể phân bố lại máu, bằng cách co lại ở những cơ quan đang tạm nghỉ hoặc hoạt động ở mức thấp. Trong lao động thể lực, hệ vành và hệ cơ vân nhận số máu gấp 10 lần so với hệ tiêu hoá. Cuối cùng, trong lao động thể lực, cơ thể đưa vào vòng tuần hoàn thêm 0,5 lít máu tồn đọng trong các xoang lách, gan... mà khi nghỉ cơ thể chưa cần sử dụng tới.

- *Hô hấp* : Có sự tăng cường trao đổi khí ở phổi, nhờ vậy tạo điều kiện cho tế bào tăng cường trao đổi khí với môi trường quanh nó. Khi cơ thể ở trạng thái nghỉ, tế bào lấy được 30% tổng lượng oxy do máu động mạch đưa tới, nhưng trong lao động cơ bắp tế bào cơ lấy được 60 hay 70% oxy, trong khi máu tới cơ tăng gấp 8 lần. Tính ra, cơ có thể nhận số oxy gấp 16 lần so với lúc nó hoàn toàn thư dãn.

- *Gan* : Cung cấp glucose với nồng độ gấp 1,5 lần cho một lượng máu lưu thông gấp 6 hay 8 lần bình thường; tính ra gan cung cấp số glucose cho nhu cầu trao đổi của tế bào gấp hàng chục lần so với cơ thể hoàn toàn nghỉ.

Giảm và mất khả năng thích nghi trong cấp máu

Đó là suy tuần hoàn, bao gồm suy tim và suy mạch nhưng là nguyên nhân và hậu quả của nhau. Có thể coi suy tuần hoàn là tình trạng bệnh lý trong đó hệ tuần hoàn không còn khả năng cung cấp cho cơ thể lượng máu theo nhu cầu, gây rối loạn trao đổi chất giữa tế bào và máu.

1. SUY TUẦN HOÀN

1.1. PHÂN LOẠI SUY TUẦN HOÀN

1.1.1. Theo mức độ

Người ta chia ra :

- *Suy độ I* : các triệu chứng bệnh lý chỉ xuất hiện khi cơ thể đòi hỏi cung cấp máu ở mức độ tối đa; ví dụ, trong lao động thể lực mà khi chưa suy tuần hoàn cơ thể vẫn thực hiện được. Với bệnh nhân, người ta thường yêu cầu bước lên bậc thang với nhịp độ quy định.

- *Suy độ II* : triệu chứng bệnh lý xuất hiện ngay khi cơ thể đòi hỏi được cung cấp lượng máu ở mức trên trung bình.

- *Suy độ III* : khi các triệu chứng bệnh lý xuất hiện ngay khi cơ thể hoạt động nhẹ và chỉ hết triệu chứng khi nghỉ hoàn toàn.

- *Suy độ IV* : Thể hiện triệu chứng ngay cả khi nằm nghỉ.

http://tieulun.hopto.org

Triệu chứng lâm sàng đơn giản nhất hay được sử dụng để đánh giá mức độ suy tuần hoàn là thiếu oxy, biểu hiện bằng khó thở. Như vậy, cũng giống như khi đánh giá mức độ suy hô hấp.

1.1.2. Theo phạm vi, có thể chia ra :

- *Suy tuần hoàn toàn thân :* do các nguyên nhân tại tim hoặc tại hệ mạch, khiến đa số cơ quan hoặc toàn cơ thể không nhận được lượng máu theo nhu cầu.

- *Suy tuần hoàn cơ quan* : do các nguyên nhân tại chỗ, làm cho một cơ quan thiếu máu đưa đến suy giảm chức năng. Trong bệnh lý, đáng chú ý suy tuần hoàn não và suy tuần hoàn vành.

1.1.3. Theo diễn biến, có thể chia ra :

- Suy cấp tính

- Suy mạn tính

1.1.4. Theo cơ chế, có thể chia ra :

- *Suy tuần hoàn do tim:* trong đó bệnh lý ở tim có vai trò nguyên phát và chủ yếu gây suy tuần hoàn. Ví dụ, trong bệnh van tim, viêm cơ tim.

- *Suy tuần hoàn do hệ mạch:* trong đó rối loạn hoạt động tim chỉ là thứ phát, còn vai trò chủ yếu là do mạch. Ví dụ, trong bệnh cao huyết áp.

- *Suy tuần hoàn do rối loạn các chức năng ngoài tuần hoàn* (ví dụ do xơ phổi, ưu năng tuyến giáp...).

- *Suy tuần hoàn do yêu cầu cấp máu quá cao:* khiến một hệ tuần hoàn bình thường cũng không đáp ứng nổi.

Dưới đây, sẽ tiếp cận vấn đề theo cách chia này.

1.2. SUY TUẦN HOÀN DO TIM (SUY TIM)

1.2.1. Nhắc lại sinh lý học

Những biện pháp thích nghi của tim

Khi nhu cầu cấp máu tăng lên, tim có 3 cách thích nghi cơ bản :

- *Tăng nhịp* : nhờ đó, tăng thể tích bơm ra trong đơn vị thời gian.

- *Dãn rộng buồng tim* : do vậy tăng thể tích tống ra trong một nhịp.

- *Dầy cơ tim* : nhờ vậy tim khắc phục sức cản tốt hơn.

a) Biện pháp tăng nhịp:

Tim có tới 3 phản xạ tăng nhịp, dựa vào kích thích do áp lực, thể tích và nồng độ oxy của máu.

- *Phản xạ Marey* : nguồn kích thích là tình trạng giảm áp ở xoang động mạch cảnh và cung động mạch chủ. Đây là phản xạ từ ngoài tim.

http://tieulun.hopto.org

- *Phản xạ Alam-Smirk* : tim đập nhanh khi máu nuôi cơ tim giảm độ bão hoà oxy.

- *Phản xạ Bainbridge* : khi tăng thể tích máu dồn về nhĩ phải.

* *Ưu thế của tăng nhịp*

- Tăng nhịp nhờ cơ chế thần kinh, nên rất nhanh nhạy. Tim có thể tăng nhịp hầu như lập tức mỗi khi nhu cầu cấp máu cao lên. Do vậy, cơ thể sử dụng thường xuyên biện pháp này trong mọi trường hợp cần thiết : sinh lý (hồi hộp, xúc động, lao động...), cũng như bệnh lý (sốt, tăng chuyển hoá, thiếu máu, thiếu oxy, ưu năng tuyến giáp...). Ở người bình thường, nhịp tim từ 70 hay 80 có thể tăng thành 150 (gấp đôi); ở người luyện tập tốt, nhịp tim từ 50 hay 60 có thể tăng lên 180 hay 200 (gấp 3-4); nghĩa là tăng khả năng thích nghi của tim.

- Lưu lượng tim tăng lên tuyến tính theo số nhịp.

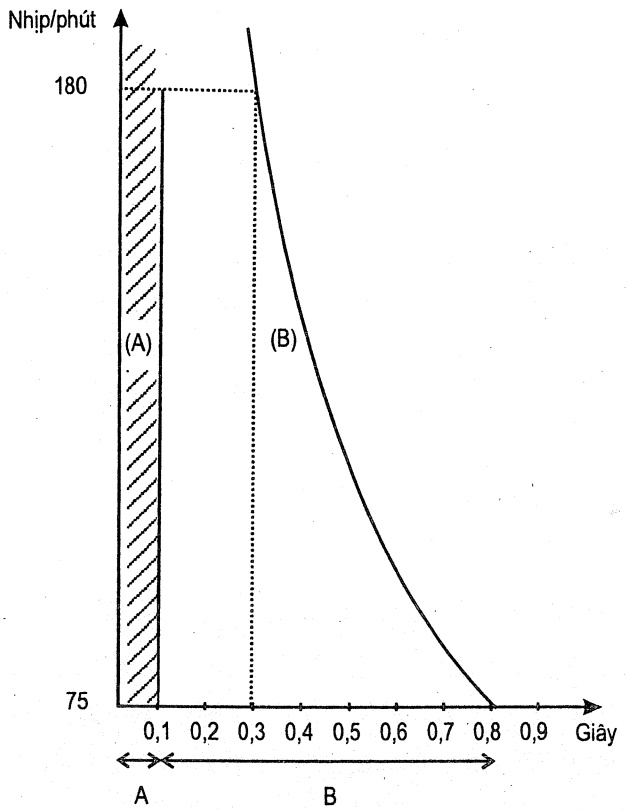
* *Sự hạn chế của tăng nhịp*

- Tim không thể tăng nhịp kéo dài mà không dẫn đến suy tim. Đó là do khi tăng nhịp thì giai đoạn tâm trương ngắn lại, mà đây lại là thời gian mạch vành cấp máu nuôi tim. Do vậy, càng tăng nhịp lâu tim càng thiếu nuôi dưỡng, nợ oxy càng tăng, lượng acid lactic do chuyển hoá yếm khí sinh ra càng nhiều ở cơ tim. Điều này rất kỵ đối cơ tim vì với enzym LDH loại H của tim rất mau bất hoạt khi thiếu oxy.

- Tim không thể tăng nhịp quá cao mà không dẫn đến suy tim, thậm chí suy cấp tính. Mặt khác nhịp tim càng nhanh, giai đoạn tâm tương càng ngắn, sẽ tới lúc máu về chưa đầy tâm thất đã phải bơm ra, dẫn tới giảm cung lượng mà sự tăng nhịp không bù lại được. Cuối cùng là giảm lưu lượng chứ không tăng nếu tim đập quá nhanh. Ghi điện tim ở người không luyện tập khi nhịp tim lên tới 170/phút thì sóng T của chu kỳ trước có xu hướng trùm lên sóng P của chu kỳ sau.

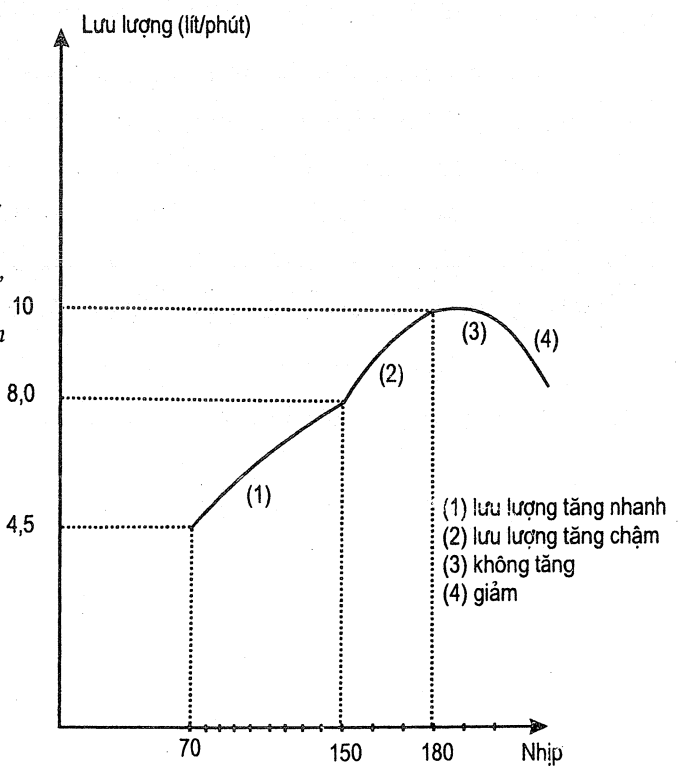
- Trong lao động hay tập luyện, khi cơ thể chưa quen với nhịp tim nhanh sẽ xuất hiện cảm giác khó thở, đau vùng tim, bải hoải khiến phải cơ thể phải ngừng công việc; nhờ vậy tim được bảo vệ. Trong trường hợp bệnh lý, tim vẫn duy trì nhịp nhanh kể cả khi cơ thể hoàn toàn bất động trên giường; do vậy dẫn đến suy tim do tăng nhịp.

http://tieulun.hopto.org



Giới hạn của sự thích nghi bằng tăng nhịp

Nhịp càng nhanh, thời gian tâm trương càng ngắn, lượng máu về tim càng thấp. Khi nhịp đạt 180l/phút thì mỗi nhịp chỉ kéo dài 3 giây, trong đó, tâm trương (từ 0,7 giây) giảm còn 0,2 giây khiến lượng máu về tim rất thấp dẫn đến giảm lưu lượng chứ không tăng.
(A): thời gian tâm thu
(B) thời gian tâm trương



http://tieulun.hopto.org

b) Dãn tim:

Là tình trạng tế bào cơ tim (hình sợi) dãn dài ra hơn trước. Cách thích nghi này đưa lại hai hệ quả :

(1) Dung tích buồng tim tăng lên, chứa và bơm ra một thể tích máu nhiều hơn trước; ví dụ 80, 100 hay 120 ml/nhịp;

(2) Sợi cơ tim sẽ co lại với lực mạnh hơn - theo định luật Frank-Starling - nghĩa là tâm thất tống máu với lực mạnh hơn.

** Ưu điểm*

Như vậy, nhờ dãn tim, lưu lượng tim tăng lên rõ rệt mà không cần tăng nhịp. Tuy nhiên, chỉ quả tim sau nhiều lần liên tiếp tăng nhịp (luyện tập, lao động cơ bắp thường xuyên) thì phản xạ dãn tim mới hình thành vững chắc. Khi đó, nhịp tim lúc nghỉ giảm đi (còn 60 hay 50nhịp/phút) nhưng lượng máu bơm ra vẫn không giảm. Dãn tim phối hợp với tăng nhịp làm tăng rất nhiều (6 hay 10 lần) lưu lượng tim.

** Hạn chế*

- Để vách tim dãn ra đầy đủ, cần có thời gian và đây là thời gian của giai đoạn tâm trương. Do vậy, tới lúc nào đó nó mâu thuẫn với tăng nhịp (là biện pháp được ưu tiên hơn), vì tăng nhịp đòi hỏi giai đoạn tâm trương thu ngắn lại.

- Mỗi sợi cơ tim không thể dãn ra quá một mức cho phép, vì như vậy nó sẽ biến dạng không hồi phục, dẫn tới giảm hay mất trương lực mà đi đến suy tim (tim nhẽo). Khi đó, lực co của cơ tim không còn tuyến tính với độ dãn nữa - mà ngược lại. Đó là khi độ dài của các đơn vị sarcomere vượt quá giới hạn 2,2 micron.

c) Phì đại cơ tim (hypertrophy):

Là tình trạng mỗi sợi cơ tim to ra (tăng đường kính) khiến vách quả tim dầy lên, tức tăng khối lượng hơn trước. Đây là biện pháp thích nghi thứ ba và cuối cùng của những quả tim chịu tải lâu ngày (luyện tập, lao động cơ bắp hoặc bệnh lý mạn tính ở tim).

** Ưu điểm*

Trên thực tế, thống kê lâm sàng cho thấy có 0,5 - 1% số người mắc bệnh tim, nhưng thống kê khi mổ xác lại là 4%, nghĩa là nhiều người bệnh tim đã không có biểu hiện lâm sàng nhờ phì đại tim. Ở những người luyện tập tốt, tim từ 0,5% trọng lương cơ thể (300g) tăng lên 0,8 hay 1% (500-600g). Phì đại tim làm cho mỗi đơn vị khối lượng tim chỉ cần chịu tải như bình thường (do vậy, có thể chịu đựng lâu dài), nhưng cả quả tim thì gánh vác được một tải rất lớn. Do vậy, phì đại cơ tim trong giới hạn sinh lý đưa lại công và năng suất tương ứng với độ phì đại

nhanh
chậm

- Thí nghiệm nhanh chóng gây phì đại cơ tim ở chó là tạo một eo ở động mạch chủ, do vậy dòng máu bơm ra phải chịu một lực cản rất lớn. Chỉ sau những giờ đầu đã thấy những dấu hiệu tăng tổng hợp protein trong cơ tim (biểu hiện bằng tăng hàm lượng ARN, ribosom và tăng thu nhận acid amin). Sau ngày đầu đã thấy có sự tổng hợp mới myoglobin và các enzym ở cơ tim. Sau một tuần đã thấy khối lượng cơ tim

http://tieulun.hopto.org

tăng lên rõ rệt và sau đó giữ ổn định. Cơ tim gồm những tế bào đã biệt hoá cao nên rất kém phân bào kể cả trong quá trình tăng khối lượng, biểu hiện bằng tổng lượng ADN không tăng ở quả tim phì đại so với trước đó. Dưới kính hiển vi, các tế bào cơ tim tăng đường kính, còn mật độ tế bào không tăng mà giảm. Tổng số mao mạch trong cơ tim phì đại cũng không tăng, do vậy mật độ giảm đi. Bình thường có 3000-3500 mao mạch trong 1 mm^2, thì ở tim phì đại 500 g con số là 2800-3000/ mm^2, hoặc 2400-2800/ mm^2 nếu tim 600g, và 2000/ mm^2 nếu tim 800g... Cơ chế trực tiếp của phì đại là nor-adrenalin do giao cảm tim tiết ra tại chỗ kích thích tế bào cơ tim tăng khối lượng.

Trong lao động cơ bắp hay luyện tập, sự phì đại tim ngừng lại ở giới hạn sinh lý vì mỗi khi tim quá tải cơ thể buộc phải ngừng công việc do xuất hiện các triệu chứng bệnh lý (khó thở, xây xẩm, choáng váng); do vậy phản xạ phì đại tế bào trong tim cũng bị cắt. Trái lại, trong bệnh lý, ví dụ trong bệnh cao huyết áp, cơ tim phải gắng sức liên tục 24 giờ trong nhiều tháng, nhiều năm, để thắng sức cản do huyết áp cao. Còn trong bệnh hở van hai lá thì tim liên tục phải bơm một thể tích máu quá lớn, giống như trong ưu năng tuyến giáp.

** Sự hạn chế*

Trong quá trình tim phì đại, nếu vượt quá một giới hạn nào đó thì công và năng suất không tăng tương ứng, mà ngừng lại, tiếp đó còn giảm đi dẫn đến suy tim mất bù mặc dù tim tiếp tục to ra.

	Trẻ sơ sinh	Người lớn bình thường	Khi phì đại quá mức
Đường kính tế bào cơ tim	(↔) 13 µ	(↔) 20 µ	(↔) 30 µ
Mật độ mao mạch trong tim	Rất cao	Trung bình	Rất thấp
Trọng lượng tim (% trọng lượng cơ thể)	1% (35g)	0,5% (300g)	1,5% (900g)
Nhịp co bóp lâu dài mà không suy	150 lần/phút	70 - 80 lần/phút	30 lần/phút

Sự hạn chế của biện pháp thích nghi bằng phì đại khi mật độ mao mạch quá thấp, nếu tim co bóp nhanh sẽ sớm dẫn đến thiếu máu cơ tim.

Những yếu tố bệnh sinh chủ yếu là :

- Nếu kích thước các chiều của tế bào cơ tim tăng *n* lần trong phì đại thì diện tích tăng n^2 lần và thể tích tăng n^3 lần, nghĩa là tỷ lệ *diện tích/ thể tích* càng giảm đi nếu tế bào càng phì đại. Diện tích bề mặt tế bào quyết định sự trao đổi chất, do vậy tế bào cơ tim càng phì đại thì sự hấp thu và đào thải càng không tương xứng với khối lượng tế bào, và sẽ tới chỗ bất cập khi mức độ phì đại vượt quá giới hạn sinh lý, ví dụ khi đạt trên 1% trọng lượng thân thể.

http://tieulun.hopto.org

- Cũng do vậy, sự dẫn truyền thần kinh từ bên ngoài vào nội bào (qua hệ thống ống chữ T hoặc qua hệ thống sarcotubulary) bị giảm đi.

- Số mao mạch không tăng trong khi khối lượng mỗi tế bào đều tăng sẽ dẫn tới chỗ hệ mao mạch không cung cấp được số máu tương xứng để tế bào có thể trao đổi chất thuận lợi với môi trường quanh nó.

+ Cơ tim không thể tăng hệ số sử dụng oxy, vì khi cơ thể hoàn toàn nghỉ hệ số này đã đạt trần : 0,7 (so với cơ vân khi nghỉ là 0,2-0,3). Nó chỉ còn trông vào lưu lượng mạch vành.

+ Nhưng bình thường mạch vành đã có lưu lượng rất lớn (xem Sinh lý bệnh mạch vành, ở dưới), nên khi cơ tim phì đại nó rất khó đáp ứng bằng cách tăng lưu lượng hơn nữa. Một ví dụ, trong lao động cường độ cao, tim bơm máu gấp 15 lần bình thường nhưng mạch vành chỉ nuôi tim với số máu tăng gấp 8 lần.

Do những cơ chế bệnh sinh vừa nói, khi tế bào cơ tim phì đại quá mức, ví dụ khi bán kính cắt ngang đã đạt trên 10 micron, thì phần trung tâm tế bào nằm xa mao mạch tới 15 micron đã bị thiếu nuôi dưỡng ngay khi cơ thể ở trạng thái nghỉ hoàn toàn.

- Tới 60% ATP sử dụng trong cơ tim có nguồn gốc từ sự oxy-hoá lipid, 20% trông vào thể ceton và acid lactic, còn lại là glucid (không quá 15%), trong đó chỉ glucose là có thể thoái hoá yếm khí. Do vậy, đặc điểm của cơ tim là đòi hỏi đủ oxy trong mọi trường hợp.

- Khi quả tim phì đại dưới 600g, sự phát triển của ty lạp thể vẫn phù hợp về số lượng và kích thước, do vậy phù hợp với yêu cầu sản xuất năng lượng (ATP). Quá mức trên, số ty lạp thể không tăng thêm và sau đó còn thoái hoá đi (mất các vách ngang), rồi giảm về số lượng nếu cơ tim còn tiếp tục phì đại.

- Bào tương tăng nhanh so với nhân khi tim phì đại, do vậy các gen cấu trúc và gen điều hoà trong nhân không thể chi phối quá trình tổng hợp enzym (cho sự chuyển hoá) và tổng hợp protein (cho sự tự tái tạo) khi cơ tim tăng cường co bóp.

- ...vân vân.

** Hậu quả*

Phì đại quá mức, rất hay gặp trong bệnh lý mạn tính, khiến tim kém được nuôi dưỡng, kém dẫn truyền và kém tự sửa chữa. Sớm hay muộn, quá trình thoái hoá cơ tim sẽ xuất hiện và tiến triển. Thường thì các tế bào ngay dưới nội tâm mạc bị thoái hoá trước vì chúng trực tiếp chịu áp lực khi tim co bóp, đồng thời nằm xa sự cấp máu của hệ tuần hoàn vành. Mô xơ sẽ thay thế chúng, còn gánh nặng của quá tải sẽ dồn lên các tế bào sống sót khiến chúng thoái hoá sớm hơn, nghĩa là vòng bệnh lý càng quay nhanh hơn.

1.2.2. Suy tim

a) Định nghĩa:

Là tình trạng quả tim không đảm bảo được nhu cầu cấp máu cho cơ thể (qua các chỉ số về lưu lượng). Hậu quả của suy tim sớm muộn sẽ lan tới hệ mạch, dẫn tới suy tuần hoàn chung.

http://tieulun.hopto.org

Để chẩn đoán và đánh giá mức độ suy tim cần dựa vào các triệu chứng lâm sàng và các thông số về cung lượng (thể tích/nhịp), lưu lượng (thể tích/ phút), huyết áp tâm thu và tâm trương, công và hiệu suất của tim. Nhờ những phương pháp đo ngày càng cải tiến, đến nay các chỉ số trên đã đo được dưới dạng động học ở nhiều vị trí trong và ngoài tim, do vậy, thông tin để chẩn đoán và tiên lượng ngày càng đầy đủ. Nếu suy tim đã dẫn tới suy tuần hoàn còn phải đo thêm các chỉ số liên quan đến mạch : thể tích máu chung (tăng lên, do có ứ trệ), tốc độ máu trong mạch (giảm xuống), sức kháng mạch...

b) Nguyên nhân chung gây suy tim:

Có hai nhóm lớn : do mạch vành và không do mạch vành

- Không do mạch vành :

(1) Tim bị quá tải kéo dài. Quá tải về *thể tích* (như trong một số bệnh van tim, lỗ thông đại và tiểu tuần hoàn, cường giáp, sốt cao...), quá tải về *áp lực* (như trong bệnh cao huyết áp, hẹp van động mạch chủ, eo động mạch chủ, xơ phổi), đều đưa đến thiếu oxy (tuyệt đối hay tương đối, so với chức năng)

(2) Tim bị ngộ độc (ví dụ, khi nồng độ K^+, Ca^{++} quá cao, một số thuốc và độc tố vi khuẩn có ái tính với tim : cúm, thương hàn, bạch hầu...)

(3) Do mạch (suy mạch, tụt huyết áp, giảm khối lượng tuần hoàn trong mất máu cấp)

(4) Nguyên nhân ngoài tim mạch (một số bệnh nội tiết, sốt cao).

- *Do mạch vành* : hẹp tắc, co thắt, nhồi máu cơ tim. Suy tim cấp và mạn do mạch vành được xếp riêng một nhóm vì nó gây ra 30% trường hợp tử vong ở các xã hội phát triển cao.

c) Cơ chế chung suy tim:

Các nguyên nhân suy tim cuối cùng dẫn đến rối loạn chuyển hoá trong tế bào cơ tim. Đó là cơ chế trực tiếp nhất, chung nhất. Cụ thể :

- Thiếu oxy ở tim, khiến quá trình oxy-hoá tạo năng lượng bị thu hẹp, tim không đủ năng lượng co bóp

- Thiếu oxy và một số nguyên nhân khác đưa đến Ca^{++} không vào được tế bào cơ tim để đủ nồng độ khởi động hệ enzym ATPase, do vậy thiếu năng lượng để co cơ.

Các cơ chế khác (gián tiếp hơn) đều dẫn đến thiếu năng lượng ở tim sẽ được đề cập ở các phần dưới.

d) Phân loại suy tim:

- *Về lâm sàng*, người ta có thể chia ra :

+ *Theo mức độ suy* : độ I: khi tim vẫn đáp ứng được mọi nhu cầu cấp máu, trừ nhu cầu tối đa ở mức trước suy; độ II, độ III và cuối cùng là độ IV nếu tim không cấp được lượng máu tối thiểu theo nhu cầu cơ thể (tức là khi cơ thể hoàn toàn nghỉ).

http://tieulun.hopto.org

+ *Theo diễn biến*, ta có suy cấp và suy mạn.

Suy cấp : đột ngột và diễn biến nhanh, do vậy tim không kịp hình thành đầy đủ các biện pháp thích nghi. Ví dụ, một quả tim đập quá nhanh có thể dẫn tới suy cấp mà cơ chế thích nghi bằng dãn tim chưa kịp hình thành đầy đủ để tham gia; hoặc trước đó tim đã thích nghi bằng dãn, nay suy cấp khiến quá trình phì đại chưa kịp hình thành đầy đủ.

Suy mạn : suy dần và kéo dài, do vậy tim kịp có thời gian để hình thành đầy đủ các cơ chế thích nghi. Tới suy độ IV, tim có thể có trọng lượng gần 1000 g.

+ *Về vị trí*, có suy tim trái, suy tim phải và suy tim toàn bộ.

Tim trái bơm máu với áp lực cao (100mm Hg) nhờ vậy khối máu bơm ra đủ năng lượng đi hết vòng tuần hoàn lớn thực hiện chức năng cung cấp máu giàu oxy cho mọi tế bào. Tim trái có thể bị suy giảm chức năng do : **lực cản lớn* ở đại tuần hoàn, ví dụ trong bệnh cao huyết áp, hẹp động mạch chủ, eo động mạch chủ...; **quá tải thể tích* do máu vào thất trái quá nhiều, ví dụ, hở van hai lá, hở van động mạch chủ... Biểu hiện đầu tiên là:

(1) Giảm lượng máu thực tế bơm vào động mạch chủ

(2) Giảm huyết áp

(3) Có ứ máu ở tiểu tuần hoàn (gồm khó thở, phù phổi cấp hay mạn, giảm dung tích sống...).

Tim phải bơm máu tới phổi (vòng tiểu tuần hoàn), có thể suy do : lực cản ở phổi (xơ phổi, hẹp động mạch phổi) hoặc do quá tải thể tích (lỗ thông đại-tiểu tuần hoàn). Hậu quả trực tiếp là :

(1) Máu tới phổi giảm đi

(2) Đồng thời có ứ đọng ở hệ tĩnh mạch lớn (biểu hiện : tăng áp lực tĩnh mạch; phù thấp, tím tái, gan ứ máu to ra và giảm chức năng).

- *Về mặt chuyển hoá*, người ta chia ra :

+ Suy tim do giảm sản xuất năng lượng : đây là cơ chế hoá sinh hay gặp nhất và chủ yếu là do thiếu oxy trong tế bào cơ tim

+ Suy tim do kém dự trữ năng lượng (ở dạng creatinphosphat) cơ chế chủ yếu là do rối loạn cân bằng K^+ (mất, giảm), Na^+ (tích đọng) trong tế bào cơ tim (gặp khi rối loạn cân bằng điện giải toàn thân và tại tim; nhiễm acid tại tim do chuyển hoá yếm khí...)

+ Suy tim do không sử dụng được năng lượng, cơ chế do biến đổi cấu trúc actin-myosin và ATP-ase ở trong cơ tim (gặp trong viêm cơ tim, độc tố hoặc vi khuẩn có ái tính với tim, thoái hoá cơ tim...).

- *Về cơ chế sinh lý bệnh*, có thể chia ra :

+ Suy tim do quá tải : hoặc do lượng máu về tim quá lớn (tiền tải, hay quá tải thể tích) hoặc do lực cản quá lớn (hậu tải, hay quá tải áp lực).

http://tieulun.hopto.org

+ Suy tim do bệnh lý ở bản thân tim và mạch (gồm bệnh lý của cơ tim, hệ dẫn truyền trong tim, khối lượng máu và mạch máu).

+ Suy tim do bệnh lý ngoài tim mạch

• *Suy tim do quá tải thể tích :* tức lượng máu về tim quá lớn.

Bình thường, khi cơ thể nghỉ, tâm thất bơm ra 4,5-5,0 lít/phút. Trong bệnh hở van hai lá chẳng hạn, 4,5 lít máu từ tâm thất trái đáng lẽ phải được bơm toàn bộ vào động mạch chủ thì một phần trong số đo lại quay về tâm nhĩ (do hở van), ví dụ 1,5 lít. Muốn đủ máu nuôi cơ thể, tâm thất trái phải sử dụng năng lượng nhiều hơn bình thường: một phần năng lượng dành cho việc bơm 4,5 lít/phút vào động mạch chủ; phần thứ hai dành cho việc bơm bù 1,5 lít máu (lên tâm nhĩ một cách vô ích). Như vậy, tâm thất trái nhận tới 6 lít/phút. Đó là quá tải thể tích.

Có thể gặp suy tim theo cơ chế này trong nhiều trường hợp : Lao động nặng quá sức, ưu năng tuyến giáp, sốt rất cao và kéo dài, lỗ thông liên thất, liên nhĩ hay thông động mạch chủ-phổi, thiếu máu nặng và kéo dài, bệnh hở van. Dẫu sao, cơ chế thích nghi do quá tải thể tích đòi hỏi chi năng lượng phụ trội tương đối ít. Ví dụ, để bơm số máu gấp đôi bình thường, tim phải chi dùng thêm 26-30% năng lượng trước đó. Như vậy, tim chậm suy và các cơ chế thích nghi kịp hình thành đầy đủ. Một người ưu năng tuyến giáp nếu chuyển hoá cơ bản tăng thêm 30% thì trong hàng chục năm mức suy tim chỉ dừng ở độ I (ít khi độ II). Một cơ thể 60 kg hở van hai lá, nếu máu về tim (lúc nằm nghỉ) là 6 lít/phút (nhịp tim lúc nghỉ khoảng 90) khi chế độ lao động thích hợp thì suy tim tiến triển rất chậm; sự thích nghi có thể ngừng ở mức dãn tim là đủ, chưa cần phì đại.

• *Suy tim do quá tải áp lực*, tức lực cản tăng. Thể tích/phút do tâm thất bơm ra không tăng, nhưng phải bơm với áp lực cao hơn để thắng sức cản ngoại vi. Bệnh xơ hoá phổi sẽ gây tăng sức cản cho tiểu tuần hoàn khiến tâm thất phải bị quá tải sẽ dẫn tới suy tim phải. Đó cũng là cơ chế suy tim (phải hoặc trái) trong bệnh chướng phế nang, hẹp van, cao huyết áp, hẹp eo động mạch chủ, bệnh đa hồng cầu... Nếu sức cản tăng lên gấp đôi thì năng lượng phụ trội chi thêm để thắng nó phải gấp đôi năng lượng chi dùng lúc chưa tăng sức cản (200%). Do vậy, đây là loại suy tim tiến triển nhanh, mau mất bù. Biện pháp thích nghi bằng tăng nhịp không tác dụng; biện pháp dãn tim ít hiệu quả; cơ thể mau chóng áp dụng biện pháp phì đại cơ tim. Khi làm hẹp động mạch chủ ở chó để huyết áp tối đa tăng 1,5 lần, chỉ một tuần sau đã nhận ra sự tăng khối lượng cơ tim.

• *Suy tim do bệnh lý ở bản thân tim và mạch.* Do tầm quan trọng đặc biệt của mạch vành nên nhóm này được chia thành hai nhóm nhỏ : suy do mạch vành và suy không do mạch vành. Dù nhóm nào, thì thiếu oxy cơ tim cũng là tác nhân quan trọng hàng đầu tham gia cơ chế gây suy tim.

Cơ tim rất nhạy cảm với thiếu oxy. Đó là do :

(1) Bình thường, khi cơ thể hoàn toàn thư dãn, tim đã khai thác tới 70 hay 75% oxy ở động mạch vành (tính ra mỗi phút 100 g cơ tim nhận được tới 90 ml oxy). Máu tĩnh mạch vành chỉ còn lại 25-30% ban đầu, tức 5-6 ml cho 100 ml máu. Trong khi đó, toàn thân chỉ lấy được 30% và ở cơ vân là 20% tổng lượng oxy ở động mạch. Do

http://tieulun.hopto.org

vậy, khi bị thiếu oxy, cơ tim không thể dùng biện pháp tận dụng oxy như các cơ quan khác vẫn làm.

(2) Tim không có khả năng nợ oxy, vì glucose chỉ cung cấp 15-20% năng lượng cho tim, còn 80 hay 85% còn lại tim trông cậy vào sự oxy-hoá lipid (thể cetonic) và acid amin.

(3) Ngoài ra, tim dùng tới 30% năng lượng của nó để duy trì sự chênh lệch ion giữa hai bên màng. Chẳng hạn, sự chênh lệch của K^+ trong và ngoài màng tế bào cơ tim phải là 30 : 1 (hay 30 lần); còn sự chênh lệch Ca^{++} trong và ngoài lưới cơ tương phải là hàng ngàn lần (xem Sinh lý bệnh Tế bào). Sau khi Ca^{++} từ trong lưới khuếch tán ra bào tương để hoạt hoá ATPase (để cơ tim có năng lượng co bóp) thì nó đòi hỏi sự chi phí năng lượng để trở về chỗ cũ.

(4) Cuối cùng, hệ mao mạch ở tim rất dày đặc, nhưng nó không tăng sinh khi tim phì đại, thậm chí khi tim đã tăng khối lượng gấp 2 hay 3 lần. Đó là những nguyên nhân khiến tim kém chịu đựng thiếu oxy.

- Tổn thương tim không do mạch vành

+ Ngộ độc K^+, Ca^{++}.

+ Na^+ trong những điều kiện nhất định cũng có thể gây ngộ độc cho tim. Thí nghiệm tiêm muối natri kết hợp với một số anion (sulfat, phosphat) có thể làm thoái hoá hay hoại tử tế bào cơ tim (tập trung ở sát nội tâm mạc). Nếu kèm theo steroid thượng thận thì sự nhạy cảm của cơ tim càng tăng lên.

+ Suy tim do thiếu vitamin B_1: Vitamin này là coenzym giúp tế bào đưa được acetylCoA vào chu trình Krebs, giúp mọi tế bào khai thác được năng lượng trong glucid, lipid và acid ; nhưng tại cơ tim thiếu vitamin B_1 biểu hiện sự rối loạn khá sớm. Trong bệnh Beri-beri thì phù, tê, suy tim là các triệu chứng đặc trưng.

+ Do cơ chế miễn dịch : Cơ chế này có vai trò chủ đạo trong bệnh sinh của bệnh thấp tim và bệnh viêm cơ tim dị ứng đưa đến suy tim.

+ Do nhiễm độc và nhiễm khuẩn : một số độc tố và thuốc có ái tính cao đối với tim. Đó là độc tố của cúm, thương hàn, bạch hầu, tinh hồng nhiệt; một số hoá chất và thuốc : cloroform, cyclopropan...

- Suy tim do mạch vành

Bệnh mạch vành chủ yếu là bệnh của người cao tuổi trong xã hội hiện đại. Nền y tế nhiều nước đã chuyển dần trọng tâm từ chăm sóc trẻ em sang chăm sóc người già vì tới 1/3 trường hợp chết trong xã hội hiện đại là do bệnh của động mạch vành. Mạch vành chiếm vị trí quan trọng bậc nhất trong sinh lý và bệnh lý của y học hiện đại.

Giải phẫu. Động mạch vành (phải và trái) tạo ra vòng cung ôm lấy quả tim. Các nhánh chính của động mạch vành (hình cung, như tên gọi) chạy trên bề mặt tim, từ đó tỏa ra các nhánh nhỏ đi thẳng góc vào tim và tiếp tục phân nhánh tới mao mạch. Việc nuôi tim chủ yếu dựa vào động mạch vành, chỉ lớp nội tâm mạc với chiều dày 75-100 micromet là được máu trong buồng tim nuôi dưỡng trực tiếp.

http://tieulun.hopto.org

Động mạch vành *trái* chủ yếu cấp máu cho phần trước và phần bên của của thất trái, trong khi đó động mạch vành *phải* cung cấp máu cho thất phải và phần sau của thất phải (ở 80-90% số người).

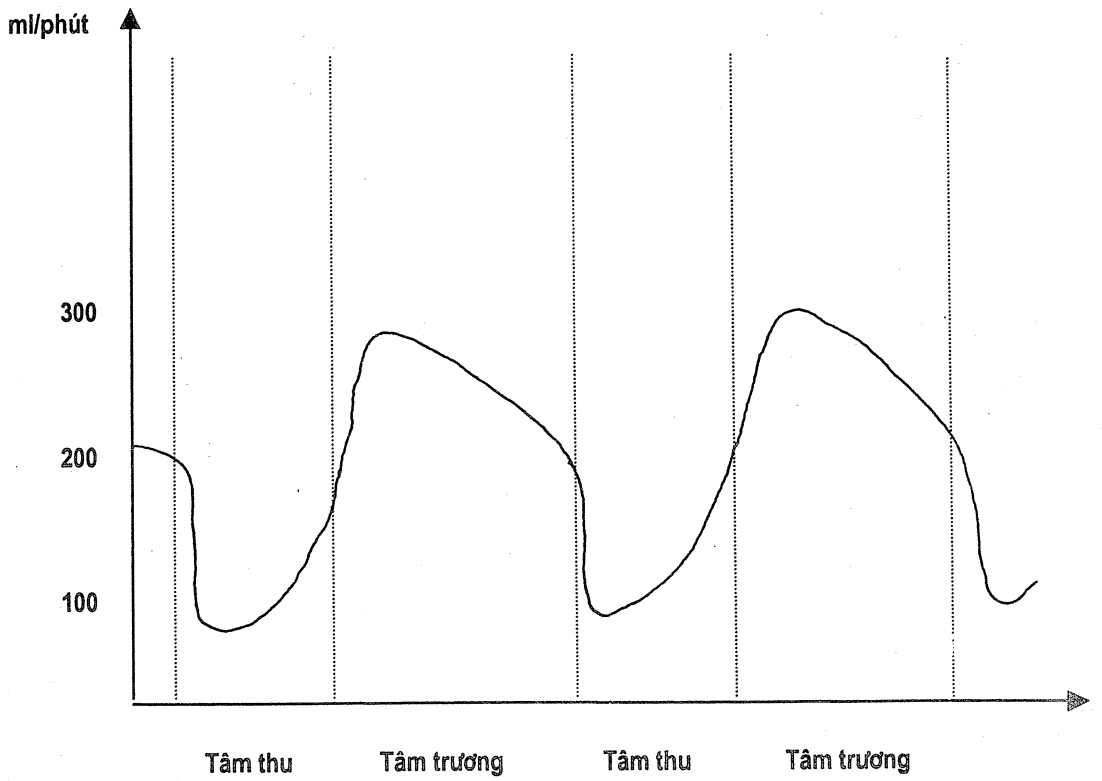
Hầu hết máu tĩnh mạch từ vách thất trái ra khỏi tim bằng con đường *xoang vành* (chiếm 75% tổng lưu lượng tuần hoàn vành), trong khi đó hầu hết máu tĩnh mạch từ vách thất phải theo các tĩnh mạch nhỏ đổ trực tiếp vào nhĩ phải mà không qua con đường xoang vành.

Hoạt động bình thường. Khi cơ thể nghỉ hoàn toàn thì mạch vành cung cấp cho tim lưu lượng máu khoảng 225 ml máu trong mỗi phút, nghĩa là 0,7-0,8 ml/g cơ tim, tức là 4-5% cung lượng tim (tim nặng bằng 0,5-1,0% trọng lượng toàn cơ thể). Khi hệ cơ bắp gắng sức tối đa, tim bơm ra số máu gấp 4-7 lần bình thường, với áp lực cao hơn bình thường. Do vậy, năng suất của tim cao gấp 6-8 lần bình thường. Tuy nhiên, lượng máu nuôi tim nhờ sự thích nghi (dãn rộng) của động mạch vành chỉ tăng lên 3-4 lần. Hậu quả hiển nhiên là sớm hay muộn sẽ dẫn tới chỗ cơ tim thiếu chất dinh dưỡng, oxy và năng lượng, sau một thời gian nó gắng sức. Cách thích nghi còn lại của cơ tim là tận dụng triệt để lượng oxy mà mạch vành cung cấp. Tuy nhiên, cách này ở tim tỏ ra hết sức hạn chế, vì khi cơ thể hoàn toàn thư dãn, cơ tim đã khai thác tới 70 hay 75% oxy trong mạch vành (con số này ở toàn thân là 30%, ở cơ vân là 22%).

Thay đổi huyết áp theo pha trong mạch vành. Là do tác dụng co bóp của cơ tim (tạo ra áp lực *theo pha* lên động mạch vành). Con số 225 ml/phút nêu trên chỉ là số trung bình. Trên thực tế, ở thì tâm thất thu, cơ tim đã nén bẹp và làm xoắn động mạch vành, do vậy lưu lượng chỉ còn dưới 100 ml/phút nhưng ở thì tâm trương thì lưu lượng có thể đạt tới 300 ml/phút. Điều này không gặp ở bất cứ cơ quan nào trong cơ thể (chúng được cung cấp nhiều máu hơn vào thì tâm thu - so với thì tâm trương). Sự giao động huyết áp và lưu lượng trong vách thất trái là lớn hơn rõ rệt so với ở vách thất phải.

Kiểm soát lưu lượng tuần hoàn vành. Cơ chế chủ yếu là dãn mạch vành nếu nhu cầu oxy và nuôi dưỡng cơ tim tăng lên. Cơ chế này ít phụ thuộc vào thần kinh, nghĩa là dù thần kinh tim còn nguyên vẹn hay bị cắt bỏ, dù kích thích hay phong bế nó, thì sự điều chỉnh vẫn tốt như nhau. Do vậy, dù bất kỳ do nguyên nhân nào, hễ cơ tim tăng cường co bóp thì lưu lượng mạch vành cũng tăng theo. Ngược lại, khi cơ tim giảm co bóp cũng kéo theo sự giảm lưu lượng tuần hoàn vành. Điều này xảy ra rất tức thời vì cơ chế điều hoà nằm ngay tại chỗ, ở trong tim - cũng giống như sự điều chỉnh trong hệ cơ vân toàn cơ thể, nói chung (nếu điều chỉnh bằng hormon sẽ rất chậm).

http://tieulun.hopto.org



Lưu lượng máu ở mao mạch vành

Rất thay đổi, tùy thuộc vào thì tâm thu (có thời điểm lưu lượng 50ml/phút) hay thì tâm trương (có lúc 300ml/phút)

- *Nhu cầu oxy là tác nhân chính trong sự điều chỉnh này*. Ngay khi cơ thể hoàn toàn thư dãn thì cơ tim đã khai thác tới trên 70% oxy từ máu động mạch vành. Điều này hoàn toàn không gặp ở cơ vân và bất kỳ cơ quan nào khác. Do vậy, cơ tim rất khó khai thác thêm số oxy ít ỏi còn lại; mặt khác, máu cũng không thể tăng thêm độ bão hoà oxy. Do vậy, cách duy nhất còn lại là tăng lưu lượng dòng máu. Như đã nói, lưu lượng mạch vành chỉ tăng thích ứng nếu tim gắng sức ở mức độ và thời gian cho phép (tùy sự luyện tập) và sẽ không đáp ứng nổi nếu sự gắng sức ở cường độ cao hoặc kéo dài.

Các biện pháp và cơ chế làm dãn mạch vành chưa được xác định đầy đủ, mặc dù đã có các thí nghiệm in vivo (còn và mất thần kinh tới tim), trên tim cô lập, trên tế bào cơ tim nuôi cấy... Các tác giả đều cho rằng sự tiêu thụ nhanh oxy (làm cho sự chuyển hoá tăng lên và hậu quả của nó là thiếu oxy trong cơ tim) sẽ làm cho cơ tim thải ra các sản phẩm chuyển hoá *và/hoặc* sản xuất ra các yếu tố gây dãn mạch.

Adenosin là chất gây dãn mạch đã được chứng minh là thật sự có vai trò và tác dụng mạnh mẽ. Đây là sản phẩm thoái hoá từ ATP (Adenosin Tri-Phosphat) khi cơ tim sử dụng nhiều năng lượng (tích luỹ trong ATP).

http://tieulun.hopto.org

Những sản phẩm khác cũng có vai trò, đã được nhiều thí nghiệm chứng minh nhưng ở các mức độ tác dụng khác nhau : adenosin-phosphat, ion kali (K^+), H^+, CO_2, bradykinin, và có thể cả thromboxan, prostaglandin...

Điều cần tiếp tục làm sáng tỏ là :

(1) khi dùng các tác nhân ức chế toàn phần hay một phần tác dụng của adenosin không làm giảm rõ rệt tình trạng dãn mạch vành

(2) truyền liên tục adenosin chỉ gây được dãn mạch trong 1-3 giờ, rồi thôi. Một cơ chế khác có thể tham gia ở đây : khi thiếu oxy trong tim, bản thân các cơ trơn của mạch vành cũng kém được nuôi dưỡng, do vậy trương lực của chúng giảm đi, với hậu quả là gây dãn mạch. Sự tiêu thụ oxy của bản thân mạch vành (để duy trì sự co mạch đầy đủ) tuy có, nhưng rất tối thiểu.

Vai trò thần kinh. Kích thích hệ thần kinh tự động của tim có thể làm thay đổi lưu lượng mạch vành bằng 2 đường : trực tiếp và gián tiếp.

- *Đường trực tiếp* là do các chất dẫn truyền thần kinh (acetylcholin của các nhánh phế vị và nor-adrenalin của các nhánh giao cảm) tác dụng lên các thụ thể ở vách động mạch vành.

- *Đường gián tiếp* là do thần kinh làm tăng hay giảm cường độ co bóp của cơ tim gây thay đổi mức độ chuyển hoá, qua đó tạo ra các sản phẩm chuyển hoá có ảnh hưởng tới lưu lượng mạch vành. Trong hầu hết trường hợp, tác dụng gián tiếp ngược với tác dụng trực tiếp và giữ vai trò quan trọng trong việc kiểm tra lưu lượng tuần hoàn bình thường của mạch vành. Chẳng hạn, kích thích giao cảm (giải phóng nor-adrenalin) sẽ làm tăng cả tần số và lực co bóp cơ tim, từ đó làm tăng chuyển hoá trong cơ tim tạo ra các sản phẩm làm dãn mạch vành (trội hơn tác dụng làm co mạch của nor-adrenalin). Ngược lại, sự hưng phấn các nhánh phế vị trong tim (giải phóng acetylcholin) làm tim đập chậm lại và làm giảm lực co bóp : hai tác dụng này đưa đến giảm nhu cầu oxy ở tim do vậy sẽ gián tiếp làm co mạch vành - phù hợp với mức đòi hỏi thấp oxy.

Trên thực tế các nhánh phó giao cảm ở tim có tác dụng trực tiếp rất yếu ớt, vì mật độ các nhánh này rất thưa thớt, chưa đủ gây ra dãn mạch vành một cách đáng kể. Trái lại, các nhánh giao cảm phân bố cho mạch vành lại rất phong phú. Các chất dẫn truyền thần kinh của giao cảm đủ sức tác động trực tiếp lên mạch vành để gây *co* hay gây *dãn* mạch, và điều này còn tùy thuộc sự tác dụng chúng lên loại thụ thể nào : thụ thể gây co mạch có tên *alpha*, còn thụ thể gây dãn mạch có tên *beta*. Nói chung, các nhánh mạch vành phân bố cho vùng nông (gần ngoại tâm mạc) có nhiều thụ thể alpha, còn các nhánh tưới máu cho vùng tim nằm trong sâu lại chứa nhiều thụ thể beta. Như vậy, tác dụng trực tiếp của giao cảm thường gây dãn các nhánh mạch vành ở sâu, trong khi đó các nhánh ở nông lại có xu hướng co lại. Dẫu sao, tác dụng trực tiếp, dù có, cũng không kéo dài vì sau đó tác dụng gián tiếp (qua sự thay đổi chuyển hoá) sẽ che lấp tác dụng trực tiếp đi.

http://tieulun.hopto.org

Mạch vành và thiếu máu cơ tim. Nguyên nhân chết chủ yếu ở xã hội hiện đại là các bệnh thiếu máu cơ tim, mà cơ chế chính do thiểu năng mạch vành. Tại Hoa Kỳ, thiểu năng mạch vành, nguyên nhân của 35% trường hợp tử vong hàng năm. Tử vong có thể đột ngột do suy cấp tính tuần hoàn vành, cũng có thể không đột ngột (sau nhiều tuần, nhiều năm) do rung tim hoặc suy tim bắt nguồn từ thiểu năng vành.

- *Vai trò xơ vữa trong bệnh nguyên suy tuần hoàn vành.* Nguyên nhân chính của suy mạch vành là sự xơ vữa động mạch này. Quá trình xơ vữa có thể xảy ra ở toàn thân nhưng mạch vành thể hiện các hậu quả nặng nề, vì đây là mạch tương đối nhỏ (dễ tắc nghẽn, sớm hơn các mạch khác) lại có vai trò nuôi dưỡng một cơ quan tối quan trọng. Các mảng xơ vữa phát triển làm cho lòng mạch vành (vốn đã hẹp) bị thu nhỏ lại và tiến tới tắc nghẽn dần. Trường hợp này, các nhánh mạch nối thông tân tạo có đủ thời gian phát triển và góp phần hạn chế các hậu quả ở các mức độ khác nhau. Sẽ tắc sớm hơn, đột ngột hơn, nếu tại vị trí xơ vữa có hình thành cục huyết khối (vốn phát triển nhanh hơn quá trình xơ vữa). Nhanh nhất là trường hợp mảng xơ vữa hay cục huyết khối bong ra, di chuyển theo chiều dòng máu làm lấp tắc đoạn mạch ở ngay dưới đó. Nơi xơ vữa hay gặp là vài cetimet đầu tiên của *nhánh chính* động mạch vành; do vậy nếu có tắc nghẽn thì vùng bị thiếu oxy thường rất lớn mà các nhánh nối thông dưới đó rất ít tác dụng bù đắp.

- *Tắc cấp diễn mạch vành (acute conorary occlusion).* Hầu hết xảy ra ở người đã có quá trình xơ vữa nặng ở động mạch vành và hầu như không gặp ở người có tuần hoàn mạch vành bình thường. Tần số cao nhất là tắc do huyết khối, ngay tại vị trí xơ vữa. Đó là mảng xơ vữa phát triển khiến lớp áo trong (*intima*) của động mạch bị phá hủy, bề mặt trở nên thô ráp, sần sùi : đây là điều kiện tốt để các yếu tố đông máu (trước hết là tiểu cầu, rồi fibrinogen...) bám vào, và tạo ra cục máu đông lớn dần, gây tắc. Đó là lý do để các thuốc chống ngưng tụ tiểu cầu đặc dụng trong phòng chống huyết khối ở người đang có quá trình xơ vữa, nhất là đã có một lần tai biến do hẹp mạch vành.

- *Vai trò các nhánh nối thông (anastomosis).* Sự nối thông của mạch vành rất nghèo nàn.

Thứ nhất: Là do đoạn mạch chính chạy khá dài trên bề mặt quả tim thì chưa có nối thông, còn các nhánh của nó khi tỏa sâu vào cơ tim thì lại rất ngắn (nơi dầy nhất của tâm thất trái khoảng 2 cm), do vậy số lượng mạch nối thông không nhiều.

Thứ hai: Cho đến các mạch nhánh có đường kính rất nhỏ (20-250 micromet) mới bắt đầu có sự nối thông; do vậy mỗi vùng nối thông thường là rất hạn hẹp, dù chúng nằm ngay cạnh nhau nhưng vẫn là 2 vùng cách biệt nhau.

Tình hình diễn ra khi mạch vành co hẹp, hoặc tắc. Tùy thuộc vào những điều kiện cụ thể, trong đó quan trọng nhất là tắc đột ngột hay hẹp dần lòng động mạch.

Khi *tắc đột ngột* một nhánh lớn, các mạch nối thông phía dưới sẽ dãn rộng trong vòng vài hay vài chục giây. Đó là phản ứng tức thời giúp cho cơ tim đỡ bị thiếu máu. Tuy nhiên, sự dãn mạch này quá ngắn và cũng chỉ đáp ứng được dưới 50% nhu cầu tối thiểu về oxy. Rồi trong vòng 8 đến 24 giờ các mạch này không dãn nữa. Tiếp

http://tieulun.hopto.org

đó, lưu lượng máu trong mạch nối thông có thể tăng lên gấp đôi vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 (tức trong vòng 48 hay 72 giờ sau thời điểm đột quỵ). Đó là lý do khiến thầy thuốc tiên lượng dè dặt nhất trong 2-3 ngày đầu. Sau đó, nếu vùng tổn thương ban đầu không quá lớn,triển vọng sẽ khá hơn, nhưng phải một tháng sau mới có thể coi là hồi phục. Đó là thời gian cần thiết để các mạch nối thông phát triển đầy đủ.

Sẽ *không gây tắc đột ngột*, khi mảng vữa xơ phát triển chậm, mạch vành hẹp dần (ví dụ sau nhiều năm), do vậy các mạch nối thông đủ thời gian phát triển song song với tốc độ phát triển mảng xơ vữa, bệnh nhân có thể không bị các cơn tai biến, đột quỵ. Tuy nhiên, tim sẽ dần dần không thể đảm bảo chức năng bơm máu và ngày càng tỏ ra bất cập. Đây là một trong những nguyên nhân chung gây suy tim mà ta gặp ở đa số người cao tuổi, dưới cái tên "suy tim do già".

Nhồi máu cơ tim. Đó là tình trạng một phần cơ quan bị hoại tử do hậu quả ngừng trệ tuần hoàn động mạch. Nhồi máu nói chung, hay xảy ra ở khu vực khó hình thành tuần hoàn bàng hệ, do vậy rất hay gặp ở tim khi một nhánh mạch vành bị tắc đột ngột (do huyết khối, bong cục huyết khối, bong mảng vữa xơ...).

Thiếu máu đột ngột, gây thiếu ôxy và sau đó là rối loạn quá trình oxy hoá-khử và tích tụ các sản phẩm chuyển hoá, các hoạt chất trung gian..., đưa đến hoại tử. Ở tim, người ta hay gặp loại nhồi máu trắng.

Chú thích: *Nhồi máu trắng* : căn cứ vào màu sắc của vùng hoại tử (nhợt nhạt). Nó phát sinh do tắc động mạch kết hợp với phản ứng co mạch ở vùng tắc và vùng xung quanh. Hay gặp ở các cơ quan nghèo tuần hoàn bàng hệ, như tim, lách, não, thận... *Nhồi máu đỏ* : dựa màu đỏ của vùng hoại tử. Do máu từ các tĩnh mạch của vùng lân cận thấm sang vùng hoại tử, mà cơ chế là hoá chất trung gian từ vùng hoại tử thấm ra xung quanh gây tổn thương thành mạch và tăng tính thấm ở vùng lân cận. Do vậy còn gọi là nhồi máu xuất huyết. Hay gặp ở phổi, ruột, đôi khi ở não.

Cứ 100 g cơ tim cần khoảng 8 ml oxy mỗi phút để nó làm việc ở mức tối thiểu (khi cơ thể hoàn toàn nghỉ ngơi); trong đó phần oxy dành cho công việc chiếm tới 85%, phần nuôi sống tế bào cơ tim chỉ là 15 hay 20%. Trong tắc mạch vành, cần khoảng 1,2 ml oxy cung cấp mỗi phút cho 100 g cơ tim để các tế bào cơ ở vùng tổn thương khỏi chết. Đó là điều kiện để vùng tổn thương có cơ hội hồi phục hoàn toàn. Nhồi máu sẽ xảy ra, nếu cơ tim chỉ được cung cấp dưới con số nói trên. Trong đa số trường hợp tắc mạch vành đột ngột, thường có một "nhân" hoại tử nằm ở trung tâm vùng thiếu oxy.

Nguyên nhân, cơ chế chết do tắc nghẽn cấp tính mạch vành

- *Do vỡ tim* : rất hiếm gặp. Có thể xảy ra sau đột quỵ vài giờ đến vài ngày. Đó là do vùng hoại tử quá lớn, vách tim ở vùng này mỏng và yếu đi, không chịu được áp lực tâm thu, nên vỡ ra. Do vậy, hay gặp ở nạn nhân có nhồi máu rộng, trên vách thất trái, thường có cả cao huyết áp.

- *Do sốc tim* (cardiogenic shock) : hay gặp hơn. Trong sách báo còn có những tên khác như : sốc vành, sốc do tim, suy tim đầu ra (coronary shock, cardiogenic shock, hay cardiac output failure...). Đây là trường hợp cấp diễn, đứng sau vỡ tim. Thực chất, đó là do cơ tim không còn khả năng bơm máu ở mức tối thiểu duy trì sự

http://tieulun.hopto.org

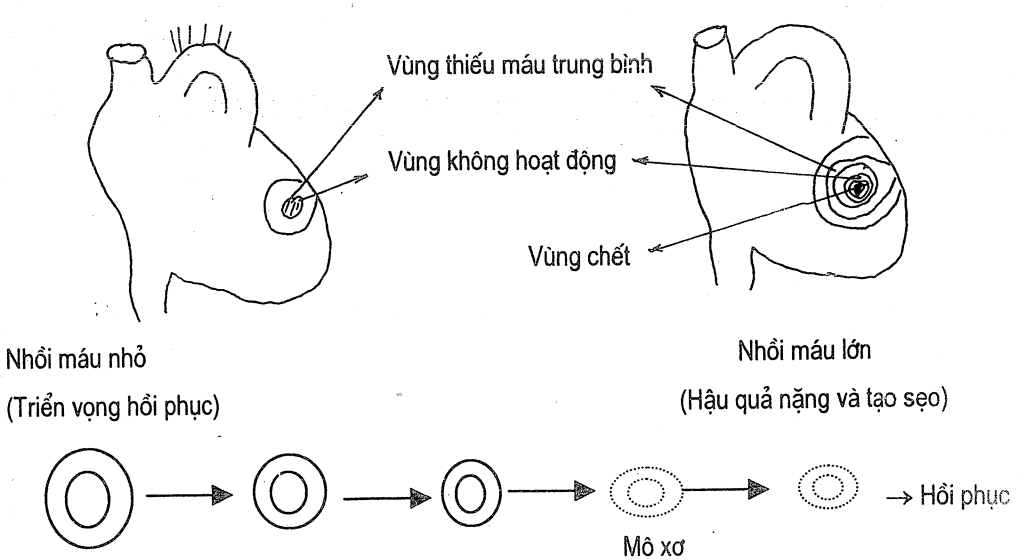
sống của cơ thể (của não). Cơ chế : do số tế bào cơ tim chết rất lớn, những sợi quanh đó chưa chết nhưng không hoạt động chức năng. Sốc tim sẽ sảy ra nếu trên 40% số tế bào của tâm thất không tham gia hoạt động chức năng. Trong 100 bệnh nhân có sốc tim thì tới 85 tử vong.

- *Tích đọng máu ở hệ tĩnh mạch*. Dung lượng hệ tĩnh mạch rất lớn : nó có thể chứa được 80 hay 90% số máu tuần hoàn. Điều này có thể xảy ra khi tim không còn khả năng bơm máu vào cây động mạch. Nói khác, đó là khi tim không còn khả năng nhận máu do tĩnh mạch đổ về. Trong nhồi máu cơ tim ta thấy ở tĩnh mạch phổi hoặc ở hệ tĩnh mạch đại tuần hoàn bị ứ máu theo cơ chế trên. Nếu đo, có thể thấy áp lực ở mao mạch, tĩnh mạch và ở 2 tâm nhĩ tăng cao. Một biến chứng hay gặp là phù phổi và có thể chết sau vài ngày đột quỵ và sau vài giờ phát hiện ran ẩm ở phổi.

- *Rung tim* cũng hay gặp trong nhồi máu cơ tim. Có thể xảy ra đột ngột, do vậy thầy thuốc chú ý hai thời kỳ đặc biệt nguy hiểm đối với biến chứng này. Thống kê cho thấy, đó là 10 phút đầu tiên sau khi nhồi máu cơ tim. Sau thời kỳ này là khoảng thời gian tương đối an toàn (một vài giờ), rồi đến thời kỳ nguy hiểm thứ hai, cũng kéo dài vài giờ (đôi khi rung tim gặp sau vài ngày). Cơ chế chung là thiếu máu đột ngột khiến tế bào cơ tim không còn khả năng tái cực (repolarize) trên màng của nó, do vậy ở mặt ngoài tế bào cơ vẫn cứ mang điện âm so với các tế bào cơ còn lành lặn ở quanh đó, hậu quả là có dòng điện đi từ vùng tổn thương tới vùng bình thường và có thể tạo ra các xung gây rung tim.

Các giai đoạn phục hồi. Nhồi máu cơ tim do co thắt hay tắc nghẽn cấp tính mạch vành có tỷ lệ phục hồi ngày càng cao nhờ sự tiến bộ của y học.

- Nếu vùng tổn thương tương đối nhỏ, số tế bào chết là không đáng kể, mà chỉ có các tế bào *ngừng hẳn chức năng* (ở trung tâm vùng tổn thương); quanh chu vi đó là vùng thiếu máu nhẹ hơn với các tế bào *suy giảm chức năng* co bóp. Loại nhồi máu này có thể tự hồi phục nhờ nằm nghỉ tuyệt đối.



Các bước phục hồi và thành sẹo ở vùng nhồi máu. Vùng thiếu máu hồi phục hẳn (tế bào chết ít), vùng chết thay bằng mô xơ

http://tieulun.hopto.org

- Nếu vùng tổn thương rộng hơn thì ở trung tâm là khối tế bào chết do thiếu oxy nặng nề, quanh đó là vùng các tế bào ngừng hoạt động chức năng nhưng không chết, do được cung cấp trên 1,2 ml oxy/phút/100 gam. Vành ngoài cùng là các tế bào còn hoạt động chức năng một phần, do số oxy đảm bảo trên 30 % mức bình thường. Quá trình phục hồi của vùng này qua các bước như sau.

(1) Thay thế các tế bào hoại tử bằng mô sẹo : ngay sau khi nhồi máu, một số tế bào cơ ở trung tâm chết đi, vài ngày sau trung tâm này rộng ra vì có thêm các tế bào ở rìa tiếp tục chết vì không cầm cự được với thiếu oxy.

(2) Thu hẹp vùng không hoạt động : quanh vùng hoại tử là vùng tế bào chưa chết nhưng không hoạt động; nhờ các mạch máu phát triển về phía vùng hoại tử nên vùng tế bào không hoạt động thu hẹp dần. Sau ít ngày cho tới 3 tuần, hầu hết vùng không hoạt động sẽ hoạt động trở lại, mặc dù có một số tế bào ở đây tiếp tục chết đi.

(3) Song song, các tế bào chết do thiếu oxy cũng tạo ra các yếu tố kích thích sự phát triển và biệt hoá của các tế bào sợi non (fibroblast) để tạo thành mô sẹo thay thế dần vùng hoại tử. Về sau, do tính chất chung của mô sẹo, nó bị co nhỏ lại và bị tan rữa đi, nhưng khá chậm chạp (vài tháng hay hàng năm).

(4) Cuối cùng, hầu như không có sự tái sinh các tế bào cơ tim, nhưng các tế bào cơ tim sống sót sẽ phì đại và do vậy có tác dụng bù đắp chức năng một phần hay gần như toàn phần.

Đôi khi một nhồi máu rộng có thể hồi phục hầu như hoàn toàn về chức năng, nhưng phổ biến trong đa số trường hợp là trái tim bệnh không thể có năng lực bơm máu như trước khi nhồi máu. Tuy nhiên, nó vẫn duy trì tốt sự sống của cơ thể, với điều kiện chế độ lao động không làm nó bị quá tải.

Đau ngực trong bệnh mạch vành. Bình thường, con người không nhận biết tim đang hoạt động. Kể cả khi bị chấn thương cơ học vào tim cũng không gây cảm giác đau. Khi tim bị thiếu máu do suy giảm chức năng tuần hoàn vành thì cảm giác đau có thể xuất hiện. Cơ chế là do sự thiếu oxy sẽ làm xuất hiện trong tim các sản phẩm chuyển hoá yếm khí (acid) và các chất khác (histamin, kinins, proteolytic enzymes...) ở nồng độ cao mà tuần hoàn vành (do suy giảm) không loại trừ kịp. Chúng kích thích các đầu tận cảm giác đau và xung thần kinh được truyền về thần kinh trung ương bằng các sợi giao cảm hướng tâm.

Cơn đau thắt ngực (angina pectoris). Nếu gặp, hầu hết do lưu lượng tuần hoàn vành bị giảm sút so với nhu cầu cung cấp oxy cho tim. Cụ thể, cơn đau thắt ngực có thể gặp ở người bình thường nhưng quả tim bị quá tải cao độ, ví dụ khi hoạt động thể lực quá sức. Nếu nó xuất hiện lặp lại khi lao động nhẹ, khi xúc động, hưng phấn giao cảm, thậm chí khi nghỉ ngơi... thì đó là tín hiệu báo động có giá trị. Tuy nhiên, vẫn có nhiều trường hợp suy giảm tuần hoàn vành thật sự mà không có cơn đau thắt ngực, dù rất nhẹ. Thường cảm giác đau lan lên cổ, vai hay cánh tay (trái), được cắt nghĩa do tim và cánh tay, vai trái trong giai đoạn bào thai đều xuất phát từ một vị trí (vùng cổ) và đều nhận các sợi dây thần kinh dẫn truyền cảm giác đau từ cùng một đoạn của dây tủy sống. Các thuốc dãn mạch tức thời có tác dụng nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực (ví dụ, nitroglycerin, hay các nitrat khác). Loại thuốc khác có tác

http://tieulun.hopto.org

dụng phong bế thụ thể beta, có thể dùng lâu dài và tỏ ra phù hợp cơ chế bệnh sinh hơn (chẳng hạn, propanolol), vì chúng ngăn chặn các hưng phấn giao cảm quá mức (hậu quả của stress), do vậy giảm nhu cầu oxy cho tim, giảm tải cho tuần hoàn mạch vành.

1.3. SUY TUẦN HOÀN DO MẠCH

Phổ biến nhất là suy tim do mạch vành, dẫn đến suy tuần hoàn (đã nói trên). Ngoài ra, còn nhiều trường hợp khác.

Có thể chia mạch máu thành các loại sau:

- *Các mạch bù.* Gồm động mạch chủ và các nhánh của nó sau 5 hay 6 lần phân chia. Tính chất chung của nhóm mạch bù là cấu trúc dầy, gồm nhiều lớp; đáng chú ý là lớp cơ và lớp đàn hồi; do vậy :

+ Chịu lực tốt, ví dụ đoạn đầu của động mạch chủ có thể chịu áp suất tới 0,8 kg/mm^2.

+ Đàn hồi tốt, ví dụ có thể căng dài gấp hai mà vẫn phục hồi như cũ;

+ Có thể thu hẹp đường kính, tuy không nhiều, nhờ chức năng của lớp cơ trơn dầy.

+ Sức chứa không lớn; nếu hệ động mạch chứa khoảng 13% tổng lượng máu lưu thông (650 ml) thì mạch bù chỉ chứa được khoảng 100 ml.

Chức năng của mạch bù là dãn ra (nhờ đàn hồi) để huyết áp tâm thu khỏi tăng vọt; sau đó phục hồi kích thước ban đầu để huyết áp tâm trương khỏi giảm quá mức. Nói khác, nhờ tính đàn hồi của mạch bù, nên sự giao động huyết áp tối đa và tối thiểu không quá lớn.

Bệnh lý chủ yếu của mạch bù là bị xơ vữa.

- *Các mạch kháng.* Đó là các động mạch thuộc vi tuần hoàn, đường kính chỉ còn 50 - 200 micron nhưng số lượng thì rất lớn nên có sức chứa tới trên 500 ml. Đặc điểm cấu trúc là chỉ còn lớp áo cơ (đơn, sau đó đứt quãng, trước khi phân nhánh thành mao mạch). Chức năng nổi bật là co hay dãn để điều chỉnh huyết áp và lưu lượng máu trước khi vào vi tuần hoàn. Trong bệnh lý, khi chúng đồng loạt co nhỏ lại sẽ tạo ra sức kháng (cản) rất lớn, do vậy làm huyết áp tăng vọt. Trái lại khi chúng đồng loạt dãn ra sẽ làm huyết áp tụt hẫng. Bệnh lý do mạch kháng chủ yếu là cao huyết áp và sốc, trụy...

- *Mạch trao đổi.* Chủ yếu là các mao mạch, vách rất mỏng, không còn các lớp áo, do vậy tạo điều kiện để máu trao đổi chất với tế bào. Bệnh lý liên quan đến mạch trao đổi là thiếu oxy mô, thiểu dưỡng, rối loạn trao đổi chất, tăng tính thấm và các hội chứng bệnh lý của vi tuần hoàn : thoát huyết tương, đông máu vi mạch, bùn máu... (xem Rối loạn Vi tuần hoàn).

- *Mạch chứa.* Đó là hệ tĩnh mạch của cơ thể, với đặc điểm là vách mỏng, nhưng đường kính lớn (so với động mạch cùng cấp), do vậy sức chứa rất lớn : 80 hay 85% tổng lượng máu của cơ thể. Mạch chứa kém khả năng co và đàn hồi, kém chịu

http://tieulun.hopto.org

áp lực. Bệnh lý liên quan là gây suy tuần hoàn bằng cơ chế ứ đọng (chứa 90 hay 97% tổng số máu : trong sốc các loại), hoặc tại chỗ có thể phình dãn không hồi phục.

1.3.1. Xơ vữa động mạch

a) Diễn biến:

Lúc đầu là quá trình xơ hoá (sclerosis) vách mạch. Chất cholesterol đọng vào giữa các lớp áo của mạch bù, tạo thành những mảng, làm thoái biến vách mạch, rồi các tế bào sợi non thâm nhiễm vào mảng thoái hoá, gây xơ hoá, thêm sự lắng đọng calci khiến thành mạch càng dày và cứng. Tiếp đó, do kém được nuôi dưỡng nên các mảng xơ bị "vữa" ra (athero-sclerosis), tức loét, sùi (thu hút bạch cầu) và gây hẹp lòng mạch và tạo điều kiện để hình thành huyết khối (có thể đưa đến tắc), đồng thời dễ phình mạch và dễ vỡ.

b) Bệnh sinh:

Cholesterol ở động vật là chất liệu ban đầu để tạo ra màng tế bào, muối mật, các hormon sinh dục và thượng thận. Ở người, cholesterol có nguồn gốc ngoại sinh nhưng gan (và nhiều tế bào) có thể tổng hợp đầy đủ nhu cầu cho cơ thể dù trong khẩu phần hoàn toàn không có chất này. Do hoàn toàn không tan trong nước, cholesterol tồn tại và di chuyển trong máu bằng cách gắn vào protid cùng với các loại mỡ khác để tạo thành cấu trúc lipo-protein. Khi dùng siêu ly tâm để phân lớp lipid máu theo tỷ trọng, người ta thu được các lớp khác nhau, tùy theo tỷ lệ giữa lipid và protein.

Nhẹ nhất là VLDL (very low density lipo-protein) chứa rất nhiều lipid và vừa từ gan ra máu, sau đó một phần lớn lipid được các mô thu nhận, nên VLDL trở thành LDL (low density lipo-protein) cũng được các tế bào thu nhận như một nguồn cung cấp cholesterol và lipid cho tế bào. Muốn bắt giữ LDL để thu nhận cholesterol, các tế bào phải có thụ thể thích hợp; nếu không đủ thụ thể, tế bào phải tự tổng hợp lấy cholesterol cho nhu cầu bản thân và LDL tăng nồng độ trong máu do không được sử dụng. Mặt khác, nồng độ LDL còn có thể tăng do chế độ ăn. Hậu quả chung là cholesterol (ở dạng LDL) tăng nồng độ trong máu, dễ gây ra xơ vữa động mạch. Như vậy, có hai cơ chế đưa đến tăng LDL :

(1) Khẩu phần ăn quá thừa chất này, đến mức vượt nhu cầu tối đa của các tế bào và sự đào thải theo đường mật không xuể

(2) Các tế bào thiếu thụ thể để tiếp nhận cholesterol : thường là do di truyền. Nếu là di truyền đồng hợp tử, bệnh nhân bị xơ vữa từ tuổi rất sớm, có thể chết vì biến chứng bệnh tim mạch ở tuổi 40, thậm chí sớm hơn.

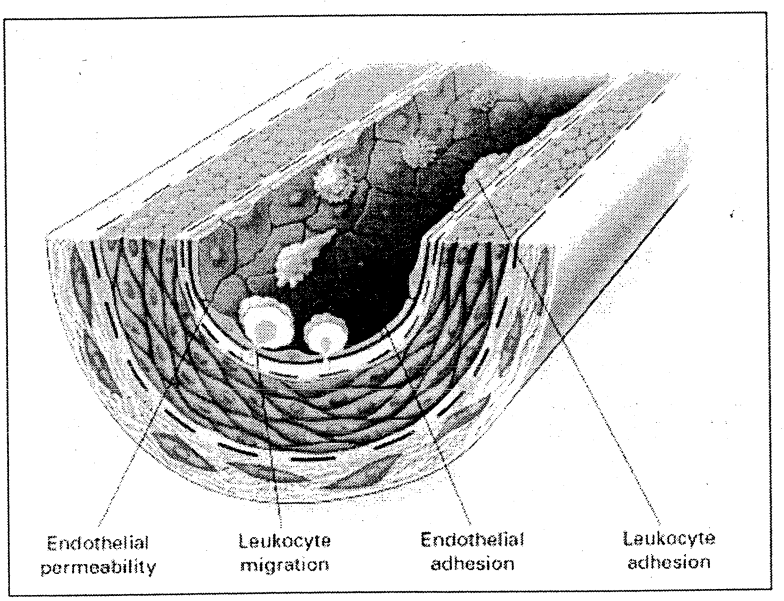
Ngoài yếu tố tiên quyết (tăng nồng độ LDL so với khả năng loại bỏ nó), có nhiều yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện và phát triển xơ vữa động mạch. Có thể kể : Thiếu vitamin C, thiếu thyroxin (làm chậm thoái hoá cholesterol); giảm hoạt tính hệ enzym heparin-lipase (ở tuổi già, và do di truyền); các stress (làm huy động mỡ, tăng mỡ-huyết kéo dài); tăng tiết adrenalin và giảm đường huyết kéo dài (đều làm tăng mỡ-huyết); bệnh cao huyết áp (có quan hệ nhân quả với xơ vữa, có thể hình thành

http://tieulun.hopto.org

vòng bệnh lý); một số yếu tố tại chỗ (tổn thương sẵn có ở vách mạch, nơi có tác động của huyết áp cao: cung động mạch chủ, chỗ ngã ba động mạch, vị trí ít di động của động mạch: thành sau động mạch chủ).

c) Hình ảnh vi thể của mảng xơ vữa

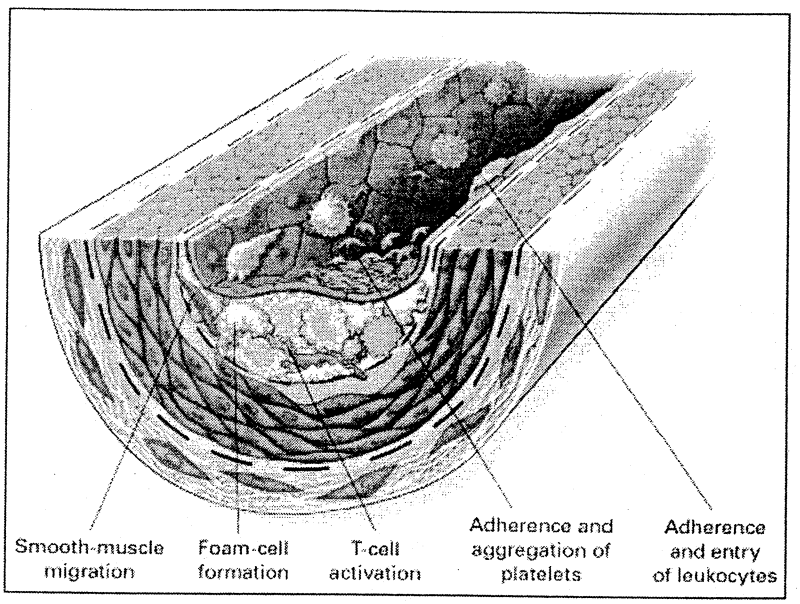
Quan sát vi thể mảng xơ vữa qua các giai đoạn cho thấy đây là một tổn thương viêm mạn tính diễn ra dưới lớp nội mạc của vách mạch. Thoạt đầu là nội mạc tăng thấm do LDL loại hạt nhỏ tác động lên gây ra tăng thấm và do vậy lọt qua nội mạc. Chúng tích tụ, lớn dần, để hình thành vệt mỡ. Bạch cầu bị hấp dẫn tới và xuyên mạch. Đại thực bào ăn các hạt mỡ, tích lại trong bào tương (được mô tả là các tế bào bọt, rất đặc trưng), đồng thời hấp dẫn các tế bào viêm. Do các cytokin của đại thực bào và các tế bào viêm khác, vệt mỡ bắt đầu bị hoại tử từ trung tâm, nhưng chu vi được bọc bằng một vỏ xơ mới hình thành. ổ hoại tử lớn dần, lồi vào lòng mạch; tại đây, vỏ xơ bị rác, thủng (loét) tạo điều kiện ngưng tụ tiểu cầu và tạo huyết khối, gây hẹp và tắc mạch. Xem hình vẽ ở dưới:



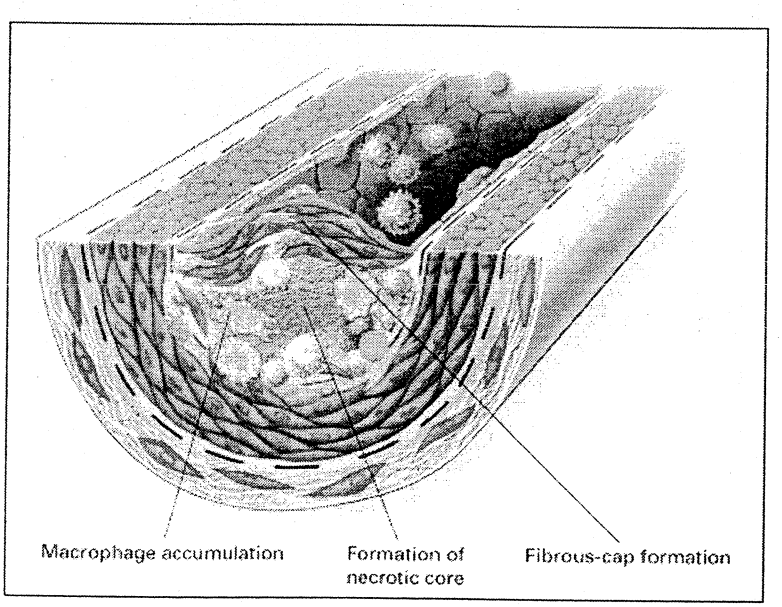
Hình 18.1. Động mạch với 4 lớp (từ trong ra): nội mạc, cơ trơn, trun và xơ.

Trong xơ vữa, trước hết nội mạc tăng thấm, lipoprotein (LDL loại hạt nhỏ) thấm qua, tạo ra những vệt nhỏ, từ đó lôi kéo bạch cầu tới và xúc tác xuyên mạch, tới vị trí tập trung các tiểu phân LDL tạo thành những vệt mỡ sơ khai.

http://tieulun.hopto.org

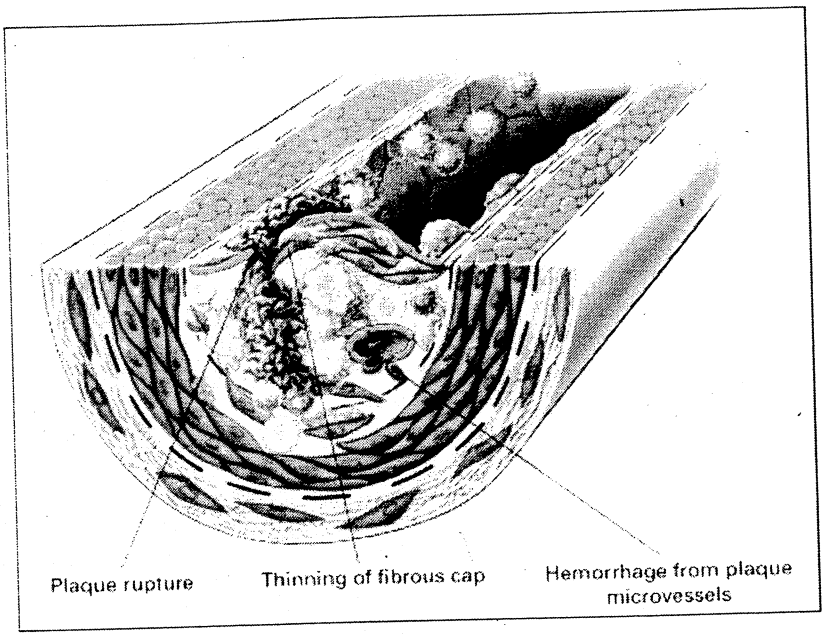


Hình 18.2. *Các vệt mỡ ban đầu gồm đơn nhân và đại thực bào tới ăn các hạt mỡ (biến thành tế bào bọt), tiếp đó các vệt mỡ liên kết lại nhờ tế bào cơ trơn di tản tới. Cytokin do đại thực bào tiết ra hấp dẫn T và đa nhân.*



Hình 18.3. *Tạo tổn thương tiến triển. Đại thực bào tích tụ, tiết các cytokin huỷ hoại, gây ra một nhân hoại tử được bọc quanh bởi lớp xơ mới hình thành. Nhân này đội nội mạc lồi vào lòng mạch, gây hẹp.*

http://tieulun.hopto.org



Hình 18.4. *Lớp vỏ xơ của nhân hoại tử bị vỡ, gây loét và xuất huyết vi thể. Tại đây, có tích tụ tiểu cầu dẫn tới hình thành cục máu đông (huyết khối) làm tắc mạch.*

Bảng 1: Đặc điểm của bệnh xơ vữa động mạch và những viêm nhiễm mạn tính khác

Bệnh	Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào	Lympho-bào	Bạch cầu đa nhân	Tế bào mô liên kết	Khuôn ngoại bào	Cơ chế bệnh sinh	Các nghiên cứu
Xơ vữa mạch	+	+	-	Tế bào cơ trơn	Colagen typ I, III và IV; elastin; fibronectin; proteoglycan	Tổn thương và loạn năng tế bào nội mạc; mũ xơ, hình thành và thoái hoá khung mới; nhân thoái hoá	*Ross [9], Libby and Hansson[100], Ross and Fuster [110]*
Xơ gan	+	+	-	Tế bào xơ non, tế bào Ito	Colagen typ I và III	Tổn thương tế bào nhu mô; sẹo và khung mới thay chỗ nhu mô hoại tử	*Maher[111], Anthony et al [112]*
Viêm khớp dạng thấp	+	+	+/-	Tế bào xơ non dịch khớp	Collagen typ I và III, fibronectin, proteoglycan	Tổn thương tế bào dịch khớp; mòn sụn, sẹo khuôn mới	*Sewell and Trenham[113], Harris [114]*
Xơ cầu thận	+	+	-	Tế bào gian đệm	Collagen typ I và IV, fibronectin	Tổn thương và loạn năng tế bào biểu mô và nội mô; giảm lọc cầu thận, tạo khuôn mới	*Johnson[115], Magil and Cohen[116]*
Xơ phổi	+	+	+/-	Tế bào cơ trơn, tế bào xơ non	Collagen typ III và IV, fibronectin	Dịch tiết viêm trong phế nang và tiểu phế quản do tăng đọng chất khuôn và tạo sẹo	*Kuhn et al[117], Lukacs and Ward[118], Brody et al[119]*

http://tieulun.hopto.org

Bảng 1: Đặc điểm của bệnh xơ vữa động mạch và những viêm nhiễm mạn tính khác (tiếp)

Bệnh	Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào	Lympho-bào	Bạch cầu đa nhân	Tế bào mô liên kết	Khuôn ngoại bào	Cơ chế bệnh sinh	Các nghiên cứu
Tụy mạn tính	+	+	-	Tế bào xơ non	Collagen, fibronectin, proteoglycan	Tổn thương biểu mô (ống); viêm quanh ống, hoại tử mỡ ở kẽ; tạo khuôn mới	*Sarles et al*[120], *DiMagno et al*[121]

** Dấu + biểu hiện sự có mặt của loại tế bào đó, và dấu - là không có.*

d) Biến chứng, tiến triển

- *Mạch kém bền*: sức chịu đựng của động mạch chủ xơ vữa chỉ còn 0,08 hay 0,04 kg/mm^2, tức giảm đi 10-20 lần. Mạch kém khả năng đàn hồi (đo bằng dL/L): chỉ còn 50 hay 60%, do vậy dễ có tai biến vỡ mạch máu.

- *Lòng động mạch hẹp lại*: do mảng xơ vữa lồi vào lòng mạch; hậu quả là lưu lượng máu nuôi cơ quan giảm đi, hoặc có thể tắc mạch. Các mảng xơ vữa phát triển, nối nhau, làm lòng mạch lồi lõm, khúc khuỷu.

- *Hình thành huyết khối tại nơi xơ vữa*: càng nhanh chóng làm hẹp tắc mạch, nhất là khi cục máu đông bong ra, trôi theo dòng máu gây tắc đột ngột.

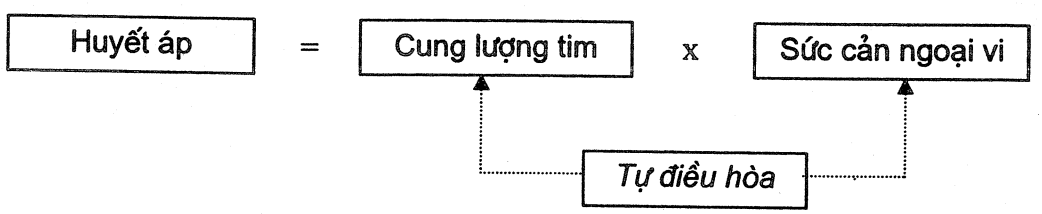
- *Mạch kháng*: có thể xơ hóa (cứng) nhưng không do cholesterol mà do quá trình hyalin hóa ở lớp cơ, với hậu quả cao huyết áp.

1.3.2. Bệnh cao huyết áp

Huyết áp phụ thuộc vào cung lượng tim, sức cản ngoại vi và tuân theo công thức:

Huyết áp = Cung lượng tim x Sức cản ngoại vi

Ở cơ thể bình thường, có các cơ chế làm cho cung lượng tim và sức cản ngoại vi biến đổi ngược chiều để duy trì ổn định huyết áp. Nói chính xác, huyết áp ở người bình thường chỉ tăng hay giảm trong giới hạn sinh lý, phù hợp với trạng thái cơ thể và môi trường ở mỗi thời điểm. Hơn nữa, sự tăng hay giảm của huyết áp chỉ là tạm thời.



Ở người bình thường, cơ chế điều hòa ngược chiều giữa cung lượng tim và sức cản ngoại vi khiến huyết áp được giữ ổn định; chỉ tăng hay giảm tạm thời.

Như vậy, cao huyết áp là do tăng cung lượng tim hoặc tăng sức cản ngoại vi, hoặc tăng cả hai yếu tố đó, vượt khả năng điều chỉnh của cơ thể.

http://tieulun.hopto.org

a) Phân loại:

Hiện nay cao huyết áp được chia làm hai loại:

- *Nguyên phát* (hay chưa rõ nguyên nhân; vô căn) chiếm tỷ lệ 90 hay 95%, còn gọi là cao huyết áp triệu chứng

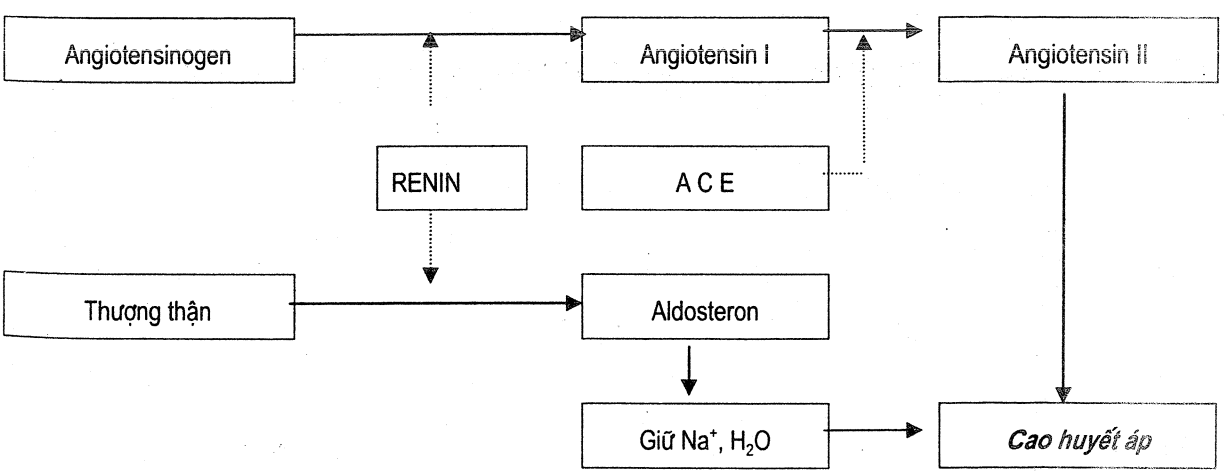
- *Thứ phát* : xác định được nguyên nhân, chiếm tỷ lệ còn lại (5%).

b) Cơ chế bệnh sinh cao huyết áp thứ phát:

- Tăng huyết áp thứ phát chủ yếu do :

(1) *Xơ cứng động mạch, hoặc xơ vữa động mạch*. Không nhất thiết xơ vữa hay xơ cứng mạch đi đôi với cao huyết áp. Để gây được cao huyết áp, sự xơ cứng phải lan rộng ra nhiều động mạch, nhất là các động mạch nhỏ; đưa đến giảm khả năng đàn hồi thành mạch và làm tăng sức cản ngoại vi.

(2) *Thiếu máu thận*. Thí nghiệm cổ điển của Golbladt: gây thiếu máu thận (bọc thận bằng giấy bóng, hoặc làm hẹp động mạch thận) đã đưa đến cao huyết áp ở chó. Ngày nay đã rõ cơ chế. Thiếu oxy tác động lên bộ máy cận cầu thận làm nó tiết vào máu một enzym có tên *renin* có tác dụng lên một protein do gan sản xuất, gọi là *angiotensinogen* để tạo ra một peptid (10 acid amin) có tên angiotensin I; chất này biến thành angiotensin II (8 acid amin), gây tăng huyết áp bằng cách làm co mạch; đồng thời kích thích thượng thận tiết aldosteron (gây giữ Na và giữ nước, cũng làm tăng huyết áp).



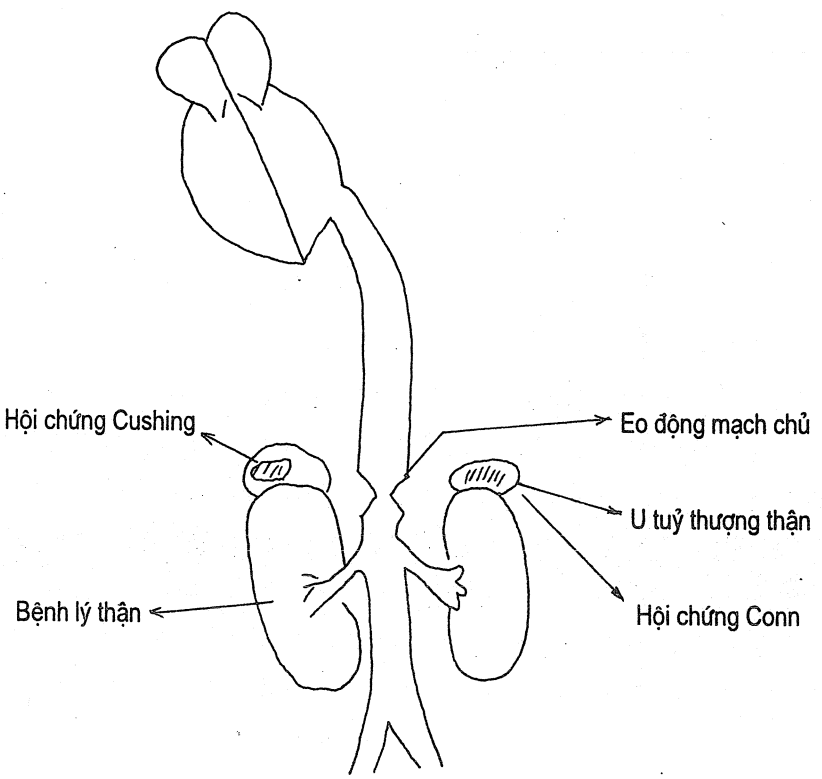
(3) Do nội tiết

- *U tủy thượng thận, u của mô ưa crom* : làm nồng độ catecholamin (adrenalin và nor-adrenalin) tăng cao trong máu;

http://tieulun.hopto.org

- *Hội chứng Conn* : tăng tiết aldosteron nguyên phát, thường do u; gây hậu quả ứ Na^+ trong cơ thể và nhiễm kiềm chuyển hoá (gây têtani);

- *Hội chứng Cushing* : tăng tiết glucocorticoid và mineralocorticoid, đưa đến giữ Na^+.



Nguyên nhân cao huyết áp thứ phát

c) Cơ chế bệnh sinh cao huyết áp nguyên phát:

Những nghiên cứu mới đây đã làm sáng tỏ hơn một số cơ chế tham gia vào bệnh sinh của cao huyết áp nguyên phát. Tuy nhiên vẫn chưa biết rõ yếu tố nào làm *khởi phát* bệnh và yếu tố nào *duy trì* bệnh. Có lẽ tùy trường hợp.

Hai yếu tố cơ bản quyết định huyết áp là cung lượng tim và sức cản ngoại vi nhưng mỗi yếu tố này lại có vô số tác nhân chi phối, mà mỗi tác nhân có thể độc lập hay tương tác lẫn nhau gây cao huyết áp. Yếu tố di truyền đóng một vai trò nhất định với sự góp phần của tối thiểu ba tác nhân môi trường là : muối natri, stress và béo phì.

Mỗi tác nhân đã được nhiều tác giả tìm hiểu nhưng chúng tác động lẫn nhau như thế nào để gây ra cao huyết áp thì vẫn chưa thật rõ, và việc chứng minh các mối tương tác giữa chúng vẫn còn gặp khó khăn.

http://tieulun.hopto.org

Tiêu chuẩn để coi một yếu tố là *có vai trò* cao huyết áp là :

- Nếu nó bị loại trừ hoặc bị hạn chế tác dụng thì tỷ lệ cao huyết áp giảm đi tương ứng; hoặc diễn biến của cao huyết áp nhẹ đi rõ ràng.

- Nếu nó xuất hiện mới, hoặc tăng cường thì kết quả ngược lại.

- Cơ thể cùng bị những yếu tố nhất định tác động, nếu tỷ lệ mắc và mức độ nặng nhẹ không giống nhau thì có thể nghĩ đến di truyền hay cơ địa, để có cơ sở tìm hiểu thêm.

Đã khẳng định nhiều yếu tố vì thấy chúng làm tăng *cung lượng tim* và/hoặc làm tăng *sức cản thành mạch* - là hai yếu tố cơ bản và trực tiếp nhất của huyết áp.

* Các tác nhân làm tăng cung lượng tim

Đã quan sát được sự tăng cung lượng tim ở giai đoạn sớm của cao huyết áp trên một số người trẻ tuổi, có thể do một trong hai cơ chế: hoặc *tăng thể tích* dịch tuần hoàn (tiền gánh), hoặc *tăng co mạch* (hậu gánh) - thường do kích thích thần kinh giao cảm (Hình 1). Tuy nhiên, nếu hai cơ chế này đều có mặt trong sự khởi phát cao huyết áp, thì chung cuộc cung lượng tim vẫn phải giảm dần do tăng sức cản ngoại vi. Tình trạng tăng cung lượng tim dai dẳng rất ít gặp. Theo dõi một nhóm người trẻ tuổi (tương lai bị cao huyết áp), chưa điều trị, được khám lần đầu, người ta thấy cung lượng tim bình thường (hoặc chỉ hơi tăng) và sức cản mạch ngoại vi cũng bình thường; nhưng sau 20 năm (khi đã xuất hiện cao huyết áp) thì cung lượng tim giảm dần nhưng sức cản mạch ngoại vi lại tăng. Như vậy, tăng cung lượng tim là yếu tố khởi phát hơn là yếu tố duy trì trong cao huyết áp vô căn.

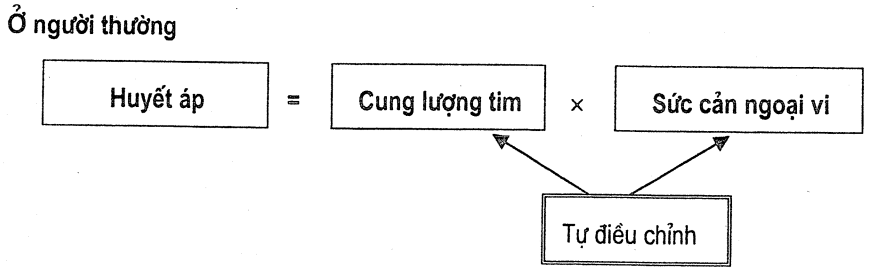
Dưới đây là một số cơ chế gây tăng cung lượng tim trong cao huyết áp vô căn.

- *Lượng natri đưa vào cơ thể cao hơn lượng thải ra.* Lượng natri đưa vào cơ thể vượt khả năng đào thải là nguyên nhân làm tăng thể tích tiền tải của tuần hoàn, dẫn đến tăng cung lượng tim. Những dân tộc không có tập quán ăn mặn thì tỷ lệ mắc bệnh cao huyết áp thấp và chỉ có bệnh cao huyết áp do tuổi tác. Những người kém bài tiết Na^+ (khoảng 1mmol Na/ngày) thì huyết áp trung bình tăng rõ so với nhóm chứng, mặc dù bệnh cao huyết áp chưa xuất hiện. Nhiều thực nghiệm đã cho kết quả tương tự.

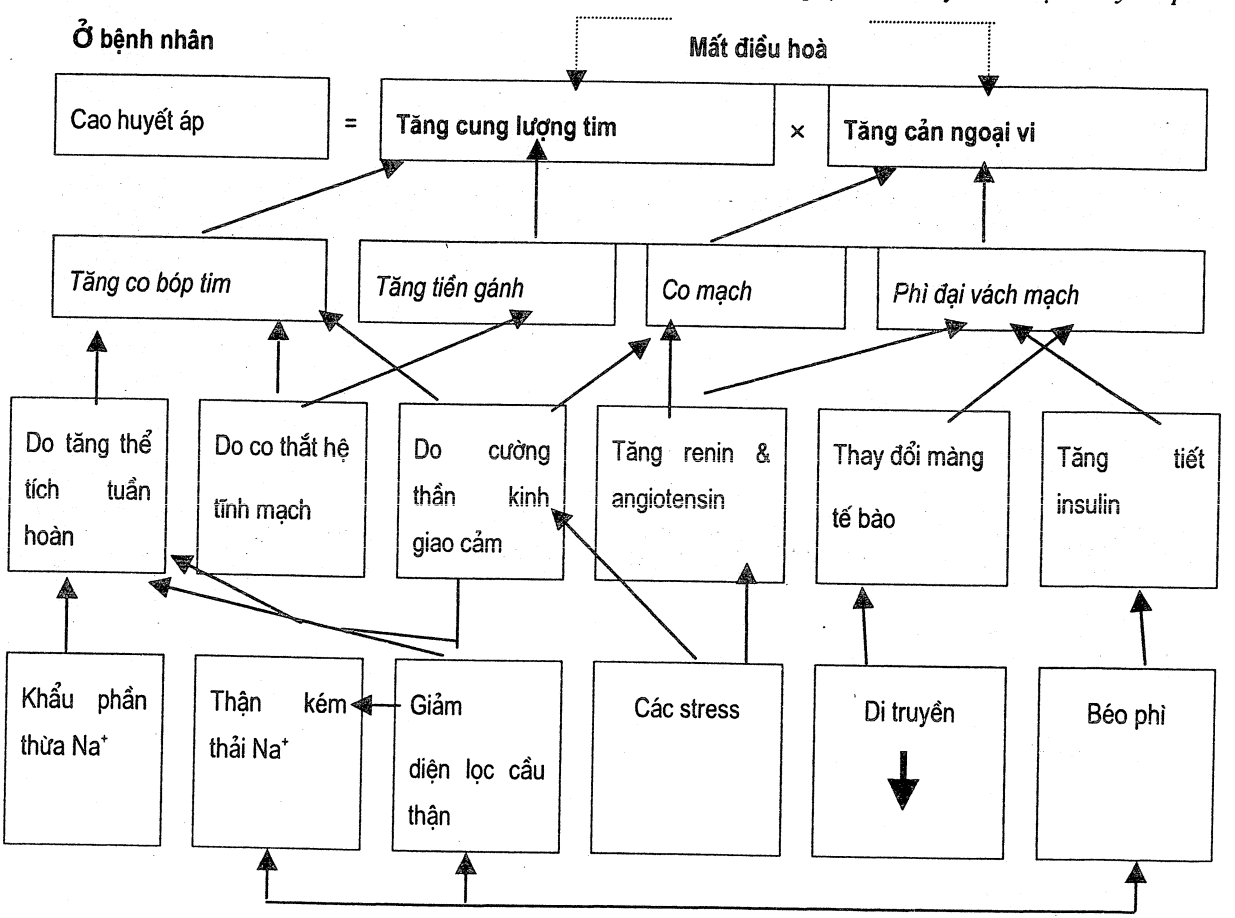
Huyết áp có liên quan trực tiếp tới lượng Na^+ được đưa vào cơ thể. Một nghiên cứu ngắn hạn trong 6 tháng tiến hành trên 500 trẻ sơ sinh cho thấy : Nếu giảm 1/2 lượng Na^+ đưa vào cơ thể thì huyết áp tâm thu trung bình của nhóm trẻ này đo vào cuối tháng thứ 6 sẽ thấp hơn 2,1 mmHg, so với những trẻ mà lượng Na được đưa vào cơ thể ở mức bình thường . Những nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, trên hàng trăm đối tượng có huyết áp bình thường, cho thấy nhóm người tiêu thụ hạn chế lượng Na^+ trung bình trong thời kỳ từ 18 tháng tới 5 năm, có số đo huyết áp thấp hơn, và trong tương lai tỷ lệ mắc bệnh cao huyết áp cũng thấp hơn so với nhóm người tiêu thụ Na không hạn chế. Khi những bệnh nhân cao huyết áp hạn chế lượng muối ăn, thì huyết áp của họ cũng giảm.; tuy nhiên hạn chế nghiêm ngặt tiêu thụ muối có thể gây ra hạ huyết áp đột ngột. Chế độ ăn trong xã hội hiện đại thường chứa Na nhiều hơn mức yêu cầu hàng ngày cho một người lớn, thậm chí có thể vượt quá ngưỡng cần thiết để gây ra cao huyết áp. Tuy nhiên, vẫn chỉ có một phần dân số thể hiện bị

http://tieulun.hopto.org

tác hại của lượng muối cao đưa vào cơ thể; do vậy, có thể nghĩ rằng họ bị thêm một khuyết tật di truyền nào đó trong việc bài tiết Na ở thận. Chẳng hạn, những người trẻ tuổi, huyết áp bình thường, nhưng có bố mẹ cao huyết áp, người ta đã phát hiện thấy số nephron giảm đi (giống như ở cơ thể già), đồng thời có hiện tượng co mạch trong thận gây tiết thừa renin. Gần đây, còn chứng minh được khuyết tật di truyền trong điều chỉnh bơm natri ở màng tế bào cũng làm tăng tỷ lệ mắc bệnh cao huyết áp.



Ở người khoẻ, có tự sự điều chỉnh giữa cung lượng tim và sức cản ngoại vi để duy trì ổn định huyết áp



Các yếu tố bệnh sinh cụ thể của cao huyết áp (hàng dưới cùng); trong đó di truyền có vai trò quan trọng. Chúng tác động qua nhiều bước trung gian, để: (1) làm tăng cung lượng tim; hoặc/và (2) làm tăng sức cản (hàng trên cùng).

http://tieulun.hopto.org

Hệ thống renin – angiotensin

Trong bệnh cao huyết áp vô căn luôn luôn có tình trạng tăng hoạt của hệ thống renin - angiotensin. Một cơ chế được biết rõ là tình trạng co mạch tự phát ở thận; cơ chế thứ hai có thể do di truyền. Các cơ chế khác chưa được khẳng định.

Hệ thống renin - angiotensin có vai trò chính trong điều hoà huyết áp và cân bằng natri. Hệ thống này tham gia cơ chế chủ yếu trong bệnh cao huyết áp do thận (đã nói trên), nhưng nó còn tham gia vào bệnh sinh của cao huyết áp vô căn qua 2 cơ chế : vừa làm tăng cung lượng tim, vừa gây co mạch. Tác động của hệ thống renin - angiotensin tới tim, mạch và thận được thực hiện qua trung gian là sự sản xuất hoặc kích hoạt nhiều yếu tố vận mạch và yếu tố tăng trưởng để gây ra co mạch và phì đại tế bào thành mạch.

Renin là tên gọi do Tigerstedt và Bergman đặt vào năm 1898 cho một chất được chiết xuất từ thận thỏ, và có tác dụng làm cao huyết áp. Renin được tổng hợp bởi các tế bào cận cầu thận nằm ở sát tiểu động mạch đến hoặc sát tiểu cầu thận. Sản phẩm sản xuất ra, được dự trữ dưới dạng bất hoạt gọi tên là prorenin. Khi huyết áp xuống thấp, các phản ứng trong thận làm phân rã một số phân tử prorenin, và giải phóng ra renin. Một lượng renin này từ thận đi vào máu tuần hoàn, còn một lượng nhỏ ở lại trong mô thận, và thực hiện một số chức năng trong mô thận

Renin tự nó không làm co mạch, mà tác dụng như một enzym xúc tác trên một protein của huyết tương, có cấu trúc giống phân tử globulin, đó là angiotensinogen. Enzym renin tồn tại trong máu từ 30 phút đến 1 giờ và tác dụng lên cơ chất angiotensinogen, để giải phóng ra một peptid có 10 acid amin gọi là angiotensin I. Angiotensin I có tác dụng co mạch nhẹ, nhưng không có ý nghĩa đáng kể đối với chức năng của hệ tuần hoàn. Chất này chỉ vài giây sau khi hình thành, lại tách bỏ bớt 2 acid amin để biến thành angiotensin II, là một peptid với 8 acid amin. Phản ứng này xảy ra ở các mạch máu của phổi dưới sự xúc tác của men chuyển đổi angiotensin (Angiotensin Converting Enzyme: ACE), nằm trong mô và mạch máu ở phổi. Angiotensin II, không những chỉ tác động trên cơ trơn ở thành mạch máu và vỏ tuyến thượng thận, mà còn có tác dụng tới cơ tim, thận, hệ thần kinh trung ương và các tận cùng của dây thần kinh tiết adrenalin. Những tác động này tăng cường khả năng duy trì thể tích dịch và hiệu quả co mạch của nó ở hệ thống mạch máu ngoại vi. Angiotensin II chỉ tồn tại trong máu chừng một-hai phút, vì nó nhanh chóng bị phân hủy bởi các enzym angiotensinase có sẵn trong máu và các mô.

Angiotensin II làm cao huyết áp thông qua hai cơ chế chính sau đây:

**Thứ nhất* là nó làm co thắt nhanh và mạnh các tiểu động mạch và cả tĩnh mạch; từ đó làm tăng sức cản mạch ngoại vi; co tĩnh mạch còn làm cho máu trở về tim nhiều hơn tức là tăng cung lượng tim. Như ta đã biết tăng cung lượng tim và sức cản mạch ngoại vi là hai yếu tố cơ bản của cao huyết áp.

http://tieulun.hopto.org

**Thứ hai* là nó tác động qua thận làm giảm bài xuất muối và nước, tức là làm tăng thể tích dịch ngoài tế bào; từ đó làm cao huyết áp. Angiotensin II giữ muối và nước ở thận bằng hai cách: a) Nó tác động trực tiếp lên thận gây giữ muối và nước, quan trọng nhất là nó làm co mạch thận, do đó lưu lượng máu qua thận giảm đi, kết quả là dịch lọc giảm và dịch tái hấp thu tăng ở các phần khác của ống sinh niệu. b) Nó làm vỏ tuyến thượng thận tăng tiết aldosteron; một hormon có tác dụng làm tăng tái hấp thu muối và nước ở các ống sinh niệu. So sánh hai cách tác động trên thì cách tác động trực tiếp trên mạch máu ở thận mạnh hơn gấp ba tới bốn lần tác động thông qua hormon.

Hệ thống renin-angiotensin còn có vai trò gây phì đại thành mạch.

Sự kích hoạt quá ngưỡng hệ thần kinh giao cảm

Hệ thống thần kinh giao cảm đóng vai trò quan trọng trong bệnh cao huyết áp vô căn. Người ta định lượng catecholamin huyết tương để đánh giá hoạt động của thần kinh giao cảm thì hầu hết trường hợp cao huyết áp có tăng nồng độ chất này, nhất là ở bệnh nhân trẻ tuổi. Vai trò di truyền được khẳng định.

Những bằng chứng sau đây cho thấy tăng hoạt động thần kinh giao cảm có liên quan tới bệnh cao huyết áp, thông qua di truyền:

(1) Con cháu của những bệnh nhân cao huyết áp, tuy có huyết áp bình thường, vẫn có những thể hiện: dễ tăng nhịp tim và huyết áp mỗi khi có stress, tăng nồng độ nor-adrenalin huyết tương; tăng tiết nor-adrenalin khi có stress tinh thần, thậm chí khi luyện tập, tăng nhạy cảm nor-adrenalin tiêm vào (qua huyết áp), giảm bài tiết Na^+ khi bị stress.

(2) Cao huyết áp giai đoạn sớm, thấy có : tăng mức nor-adrenalin huyết tương, tăng hoạt động thần kinh giao cảm, tăng tính dễ biến động của nhịp tim, tăng tác dụng co mạch khi giải phóng adrenalin, tăng phản ứng co mạch với nor-adrenalin tiêm vào.

Tăng phản ứng giao cảm rất hay gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi, thể hiện ở tăng nhịp tim và mức nor-adrenalin huyết tương cao.

Vai trò của stress đối với giao cảm. Stress có thể kích thích trực tiếp hệ thống thần kinh giao cảm. Tiết catecholamin làm tăng sức co bóp của tim, tăng tần số tim, tức là làm tăng cung lượng tim. Ngoài ra, catecholamin còn làm co hệ tĩnh mạch ngoại vi, đưa máu về tim nhiều hơn, và như vậy cung lượng tim cũng tăng theo. Tác dụng làm co các tiểu động mạch *đi* ở tiểu cầu thận cũng có vai trò quan trọng trong việc giữ Na^+ do thận. Catecholamin còn tham gia vào cơ chế dinh dưỡng, gây cao huyết áp thông qua phì đại thành mạch máu. Một bộ phận của hệ thần kinh giao cảm là những thụ thể cảm áp ở xoang động mạch chủ (khi huyết áp cao) và ở tim, phổi (khi huyết áp thấp) có thể có liên quan. Cuối cùng, đã chứng minh được tác động qua lại (thuận chiều) giữa hệ renin với hệ giao cảm.

http://tieulun.hopto.org

Vai trò của stress

Nhiều tác giả cho rằng các stress tâm lý lặp lại nhiều lần có thể làm tăng tỷ lệ mắc cao huyết áp so với nhóm người không bị stress. Ngoài tác dụng thông qua giao cảm (nói trên), nó còn tác động thông qua cách phản ứng với stress của từng cá thể.

Huyết áp giữ được bình thường ở các nữ tu sĩ trên một nơi tách biệt trong hơn 20 năm, trong khi đó nó tăng theo tuổi ở các phụ nữ ở thế giới bên ngoài. Tỷ lệ những người da đen có mức huyết áp cao hơn là do họ có tính hay giận dữ và stress xã hội tăng. Tuy nhiên, một người bị cao huyết áp không chỉ vì gặp nhiều stress, mà còn vì họ đáp ứng khác nhau với stress. Điều này được chứng minh có vai trò của *di truyền*, *giáo dục* và *quan niệm sống*. Julins và cộng sự (1991) phát hiện rằng: việc tăng phản ứng đối với stress tâm lý hay gặp hơn ở con cháu của những bệnh nhân cao huyết áp, việc tăng phản ứng này chưa liên quan tới sự phát triển của cao huyết áp trong tương lai. Fredman (1990) sau khi xem xét các nghiên cứu đã kết luận : "Không có bằng chứng thuyết phục về việc stress tâm lý làm cao huyết áp trung bình hàng ngày, với ý nghĩa sinh bệnh học của nó". Tom Pickering (1990) phát biểu : "Vai trò của stress tâm lý gây cao huyết áp vẫn chưa rõ ràng. Các tác động của nó dường như phụ thuộc vào sự tác động qua lại của tối thiểu 3 yếu tố : Nguồn gốc của stress, sự nhận thức của mỗi cá nhân, và tính nhạy cảm tâm lý của cá nhân".

- Các tác nhân làm tăng sức cản mạch ngoại vi

Hệ thống renin-angiotensin và hệ thần kinh giao cảm, ngoài tác dụng làm tăng cung lượng tim, còn có thể liên quan trực tiếp đến việc tăng sức cản mạch ngoại vi, nghĩa là tác động đến phần thứ hai của công thức

Huyết áp = cung lượng tim × sức cản ngoại vi

Các yếu tố khác đưa đến tăng sức cản trong cao huyết áp vô căn là:

+ Thay đổi ở màng tế bào

+ Phì đại thành mạch

+ Tác nhân từ nội mô

+ Tính kháng insulin và nồng độ insulin huyết

Phần lớn các yếu tố trên có thể gây co mạch chức năng, tổ chức lại và phì đại tế bào thành mạch.

Thay đổi màng tế bào

Sinh bệnh học của cao huyết áp vô căn liên quan tới những đặc điểm không bình thường về vật lý của màng và hệ thống vận chuyển các chất. Đã phát hiện sự thay đổi cấu trúc màng tế bào ở chuột cao huyết áp và ở bệnh nhân cao huyết áp.

Nghiên cứu trên các tế bào máu của bệnh nhân cao huyết áp, và con cháu họ, người ta đã đưa lại một số kết quả.

http://tieulun.hopto.org

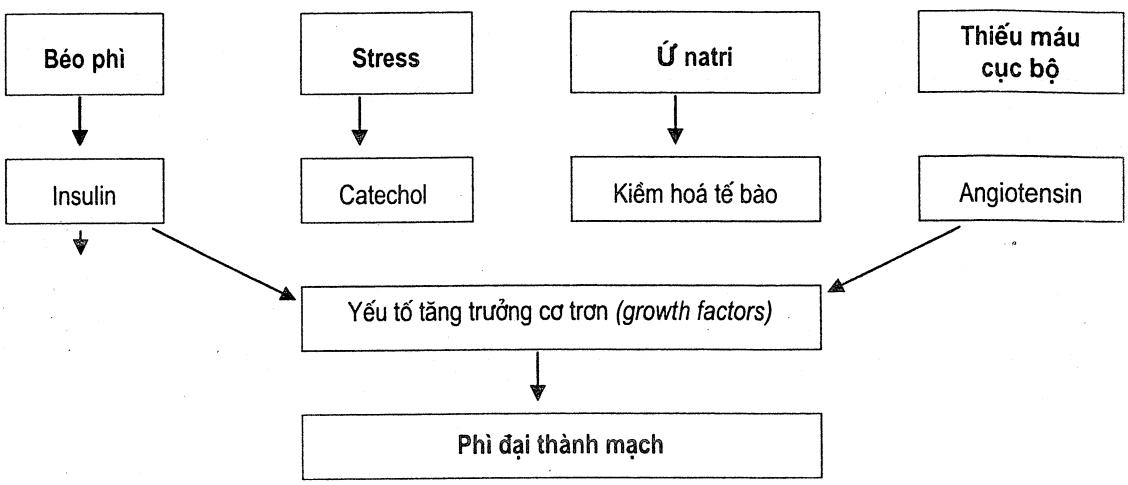
Thay đổi về vận chuyển Na^+ - Ca^{++} qua màng tế bào máu ở bệnh nhân cao huyết áp. Khuyết tật cũng có thể thấy ở thân nhân họ (huyết áp bình thường)

Đối tượng đo lường	Không bình thường
**Hồng cầu*	
Dung tích Na nội bào	Tăng
Vận chuyển Na thụ động vào trong	Tăng
Vận chuyển Na ra khỏi tế bào (kháng Ouabain)	Tăng
Đồng chuyển Na^+ - K^+	Tỷ lệ dòng chảy Na^+ / K^+ thấp
Phản chuyển Na^+ - Li^+	Tốc độ tăng
Phản chuyển K^+ - Na^+	K^+ chảy ra tăng
Bơm Na^+ - K^+ (Nhạy cảm với Ouabain)	Rb chảy vào tăng
Trao đổi Na^+ - H^+	Tăng
Giữ Ca^{++}	Giảm
Hoạt động bơm Ca^{++}	Giảm
Tính lỏng của màng tế bào	Giảm
**Bạch cầu*	
Dung tích Na^+ nội bào	Tăng
Na vận chuyển vào	Tăng
Bơm Na^+ - K^+ (nhạy cảm với Ouabain)	Na^+ chảy ra giảm; K^+ ra tăng
Tính thấm màng	Tăng
Ca^+ nội bào	Tăng
Trao đổi Na^+ - H^+	Tăng
**Tiểu cầu*	
Dung tích Na+ nội bào	Giảm
Trao đổi Na^+ - H^+	Tăng
Ca^{++} nội bào	Tăng

http://tieulun.hopto.org

Phì đại thành mạch

Là hiện tượng thứ phát do tế bào cơ trơn của thành mạch phì đại dưới tác dụng rối loạn trao đổi natri, tăng tiết insulin, tăng tiết catecholamin và angiotensin - mà hậu quả chung là làm sản xuất các yếu tố tăng trưởng.



Các yếu tố từ nội mạc mạch máu

Nội mạc sản xuất các yếu tố dãn mạch, đặc biệt là *nitric oxyd* (NO) và các yếu tố co mạch, trước hết là *endothelin*. Chúng có vai trò tham gia điều chỉnh huyết áp, nhưng cũng đóng vai trò bệnh sinh cao huyết áp, đã được chứng minh ở người và mô hình động vật.

- *Vai trò NO*. NO có tác dụng dãn mạch mạnh mẽ, đồng thời ức chế ngưng tụ tiểu cầu và phì đại cơ trơn thành mạch. Như vậy NO bảo vệ thành mạch, chống xơ vữa và huyết khối. Bệnh nhân cao huyết áp vô căn có giảm rõ rệt mức sản xuất NO, càng giảm nhiều nếu đã có biến chứng dày thất trái mà điều trị cho huyết áp trở về bình thường cũng không phục hồi chức năng sản xuất NO. L-arginin có tác dụng kích thích sản xuất NO tỏ ra có hiệu quả điều trị trong trường hợp này. Trái lại, chất nitro-L-arginin có tác dụng ức chế sản xuất NO có thể gây cơn tăng huyết áp ở người bình thường và ở động vật thực nghiệm. Giảm sản xuất NO cũng được coi là một cơ chế gây tăng tỷ lệ xơ vữa, đau thắt ngực và huyết khối ở bệnh nhân cao huyết áp.

- *Vai trò endothelin*. Đó là một peptid gồm 21 acid amin được phân lập và xác định cấu trúc từ 1988, nay có tên endothelin 1 (ET-1) vì còn có hai chất đồng dạng ET-2 và ET-3. Riêng ET-1 có hoạt tính mạnh nhất và nhiều tác dụng sinh học phong phú, trong đó quan trọng nhất là tác dụng gây co tế bào cơ trơn thành mạch, đồng thời làm phì đại và phân triển tế bào này. Truyền ET-1 làm tăng huyết áp ở người bình thường và động vật thực nghiệm. Bệnh nhân cao huyết áp hầu hết có tăng ET-1, ngoài ra nhiều người còn rất nhạy cảm khi được tiêm truyền chất này. Thuốc

http://tieulun.hopto.org

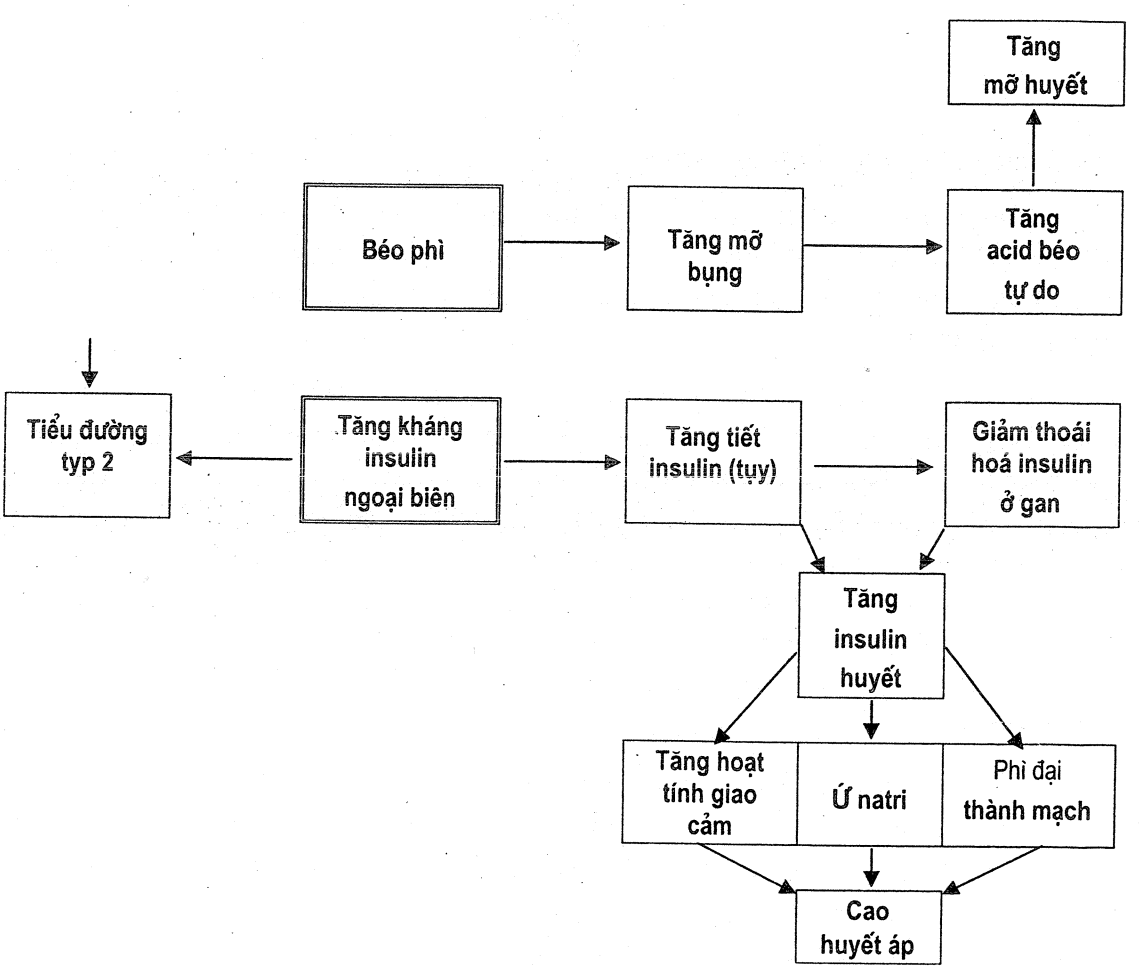
bosentan có tác dụng ức chế sản xuất ET-1 do vậy cũng có tác dụng giảm huyết áp ở bệnh nhân.

- Còn một số yếu tố nội mạc khác ít hay nhiều cũng có vai trò bệnh sinh trong cao huyết áp vô căn.

Béo phì và kháng insulin

Đã phát hiện từ lâu béo phì, kháng insulin, tăng insulin trong máu và tăng lipid-huyết là bạn đồng hành với cao huyết áp. Tính di truyền rất rõ: người cao huyết áp có béo phì và kháng insulin thì con cái họ cũng dễ có béo phì và kháng insulin, mặc dù huyết áp chưa tăng.

- *Vai trò béo phì và kháng insulin.* Những người béo phì nửa trên thân thể (tức béo do insulin) có tỷ lệ cao nhất mắc bệnh cao huyết áp, đồng thời có tăng nồng độ insulin trong máu. Đây là tăng phản ứng do insulin bị kháng ở ngoại biên - mà hậu quả dễ gặp là tiểu đường typ II. Mặt khác, nồng độ HDL-cholesterol khá thấp. Vẫn có tới 50% bệnh nhân cao huyết áp không béo phì nhưng vẫn có kháng insulin.



Cơ chế béo phì và kháng insulin đưa đến cao huyết áp

http://tieulun.hopto.org

Cơ chế tác dụng của insulin đối với huyết áp đã được chứng minh, gồm :

- Làm tăng hấp thu natri và nước ở thận;
- Tăng nhạy cảm với thừa ứ natri (biểu hiện ở huyết áp);
- Tăng nhạy cảm với aldosteron và angiotensin II;
- Thay đổi vận chuyển ion qua màng tế bào;
- Tăng tích lũy Ca^{++} nội bào
- Tăng sản xuất yếu tố sinh trưởng (cơ trơn thành mạch);
- Kích thích hoạt động thần kinh giao cảm;
- Tăng tiết endothelin 1.

d) Hậu quả của cao huyết áp:

- Hay gặp nhất là biến chứng tim : thất trái sẽ dần dần phì đại do phải thắng áp lực cao ở hệ động mạch, cuối cùng là suy tim trái với các hậu quả của nó (hở van động mạch chủ cơ năng, loạn nhịp tim, thiếu máu não, thiếu máu mạch vành, suy tim phải, phù phổi..).

- Cao huyết áp tạo điều kiện cho vữa xơ phát triển ở động mạch. Có thể đưa đến vỡ mạch, gây xuất huyết, nhồi máu và các tai biến cấp tính khác.

- Giảm thị lực (do phù nề và xuất huyết ở võng mạc).

1.3.3. Hạ huyết áp:

Dựa vào công thức của huyết áp, có thể nói hạ huyết áp là do :

- Giảm cung lượng tim, trong đó nguyên nhân hay gặp là :

+ Suy tim;

+ Giảm khối lượng tuần hoàn (mất máu, cô đặc máu, tích đọng máu ở tĩnh mạch, thoát huyết tương, mất nước nặng...)

- Giảm sức cản ngoại vi, thường do :

+ Dãn mạch hệ thống, nhất là các mạch kháng (mất trương lực mạch, ngộ độc các chất dãn mạch, cường phế vị...);

+ Loãng máu (thiếu máu nặng, phù toàn thân, ngộ độc nước...).

Các trạng thái bệnh lý hay gặp là

a) Trụy mạch:

Xảy ra khi hệ thống mạch kháng dãn nở đột ngột khiến các cơ chế bù trừ (như cung lượng tim, huy động máu dự trữ) không kịp thích nghi. Huyết áp tụt xuống rất thấp, có trường hợp là số không (0). Nếu có cả vai trò bệnh nguyên từ tim thì gọi là trụy tim-mạch (cardio-vasculary collapsus).

http://tieulun.hopto.org

Nguyên nhân :

- Có thể từ trung tâm vận mạch: bị tê liệt, như trong nhiễm khuẩn và ngộ độc nặng. Thí nghiệm : tiêm liều cao độc tố thương hàn hoặc bạch hầu đã gây được tụt huyết áp, ứ trệ tĩnh mạch. Một số người có trụy mạch nhẹ khi thay đổi tư thế đột ngột (từ nằm sang đứng), được cắt nghĩa do thể tạng cường phó giao cảm (phát hiện bằng nghiệm pháp ấn vào 2 xoang cảnh).

- Có thể cơ chế tại mạch : khi ngộ độc các chất gây dãn mạch (thuốc), khi chọc rút quá nhanh nước báng, nước màng phổi...

Trong trụy mạch, triệu chứng tụt huyết áp là đặc trưng và tiên phát, cần được phục hồi khẩn cấp; các triệu chứng khác như xây xẩm, tối mắt, bủn rủn cơ, tim nhanh và yếu, thiếu oxy não... là thứ phát.

b) Sốc:

Ngoài nghĩa thông dụng là suy sụp đột ngột và nặng nề về tinh thần, thể lực thì sốc trong y học là tình trạng rối loạn sâu sắc về huyết động học và chuyển hoá, đặc trưng bằng suy sụp chức năng tuần hoàn khiến các cơ quan sinh tồn không được cấp đủ máu nuôi dưỡng. Có thể đưa đến sốc khi : mất máu nặng, mất nước nặng, thoát huyết tương nặng (gọi là sốc giảm thể tích : hypovolemic shock), suy tim cấp (sốc do tim : cardiogenic shock), chấn thương nặng (sốc do thần kinh : neurogenic shock), nhiễm khuẩn nặng, phản vệ...

Cùng có triệu chứng giảm huyết áp nhưng sốc khác với trụy ở chỗ giảm huyết áp ở sốc diễn ra ít đột ngột và chỉ là một dấu hiệu của suy tuần hoàn, bên cạnh vô số dấu hiệu nặng nề khác (về chuyển hoá, nội tiết, thân nhiệt, đào thải, thần kinh, tâm thần...) thể hiện đặc trưng ở toàn trạng nạn nhân (gọi là "trạng thái sốc"). Trong, sốc việc theo dõi huyết áp là cần và dễ thực hiện nhưng hoàn toàn chưa đủ. Khác với trụy, điều trị sốc không chỉ nâng huyết áp mà đủ. Cũng khác với trụy, sốc thường diễn ra theo một quá trình, gồm các giai đoạn, thể hiện phản ứng bù trừ tích cực của cơ thể và tiếp đó là giai đoạn mất bù trừ.

- *Sốc mất máu*: Nếu lượng máu mất đột ngột quá lớn (60%), các cơ chế thích nghi bù trừ không kịp huy động, ta sẽ có trụy. Cách điều trị duy nhất là bù đủ và kịp thời khối lượng tuần hoàn. Nếu lượng máu mất 30 hay 40%, ta có sốc. Thoạt đầu các cơ chế bù trừ còn giúp được cơ thể duy trì huyết áp ở mức đủ nuôi não và các trung tâm sinh tồn, nếu được điều trị đúng cơ chế sẽ dễ dàng hồi phục; sau đó do nguồn năng lượng cạn dần khiến nạn nhân suy sụp mọi chức năng của toàn cơ thể, mà triệu chứng tụt huyết áp dễ định lượng nhất. Đến giai đoạn này, việc điều trị rất khó khăn.

http://tieulun.hopto.org

- *Sốc chấn thương* : Trên súc vật có thể gây sốc loại này bằng cách tạo ra chấn thương dập nát rộng (không chống đau và không làm mất máu). Như vậy, yếu tố chủ đạo trong bệnh sinh là đau đớn. Yếu tố thuận lợi để sốc dễ xuất hiện là : dập nát rộng, kết hợp mất máu, mệt mỏi, hoảng hốt, cơ thể suy kiệt (điều kiện bên trong), thời tiết lạnh, nóng, độ ẩm cao (bên ngoài). Khác với sốc mất máu và một số sốc khác, sốc chấn thương có giai đoạn "cường" mà thực nghiệm chỉ ra rất rõ : đặc trưng bằng hưng phấn mạnh mẽ của thần kinh trung ương và hệ giao cảm (tăng huyết áp và nhịp tim, tăng tốc độ tuần hoàn, tăng thông khí và chuyển hoá, tăng glucose-huyết...). Sau đó, dần dần chuyển sang giai đoạn "nhược" với các biểu hiện tương tự các sốc khác; và cuối cùng là suy sụp toàn diện các chức năng.

- *Sốc bỏng*: Cơ chế bệnh sinh là sự kết hợp đau đớn, cô đặc máu, thoát huyết tương và nhiễm độc.

Các loại sốc khác, dù nguyên nhân và sự khởi phát có thể khác nhau nhưng khi đã phát triển đầy đủ thì đều có những biểu hiện lâm sàng, chuyển hoá và vi tuần hoàn tương tự nhau với tên gọi "hội chứng sốc".

c) Ngất:

Mất tri giác ngắn hạn (thường tự hồi phục), mà cơ chế chủ yếu là đột ngột thiếu máu não. Có thể có một số tiền triệu trước khi ngất : xây xẩm, rã rời chân tay, mặt tái nhợt, vã mồ hôi, dãn đồng tử...

Người ta phân ra hai nguồn gốc của ngất : do tim và do ngoài tim. Có thể kể : ngất do thay đổi tư thế đột ngột ở người có cơ địa cường phế vị (kiểm tra bằng ấn vào nhãn cầu hoặc xoang cảnh); do rối loạn dẫn truyền nhĩ thất (nhịp dưới 40); do loạn nhịp nhanh, rung tim, bệnh van tim nặng; phản xạ dãn mạch và ức chế ở vỏ não khi quá đau đớn, sợ hãi, tiếng nổ, sức ép đột ngột của khí quyển... ; một số bệnh cản trở tuần hoàn não (phồng mạch não, cao huyết áp...). Như vậy, ngất có thể kèm giảm huyết áp hay không, có thể có trụy mạch hay không. Khác hôn mê, mất tri giác ở ngất chỉ tạm thời, trong khi hôn mê thường là hậu quả của một quá trình bệnh lý, đa số có cơ chế nhiễm độc hoặc thiếu glucose (hơn là thiếu oxy não), khó tự hồi phục; ví dụ hôn mê thận, hôn mê gan, tiểu đường, thuốc ngủ, ngộ độc...

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH TIÊU HOÁ

- *Mục tiêu*

1. Nêu các rối loạn tiết dịch ở dạ dày : biểu hiện và kết quả thăm dò.

2. Trình bày nguyên nhân và điều kiện gây loét dạ dầy.

3. Trình bày nguyên nhân, cơ chế, hậu quả của rối loạn hấp thu.

4. Trình bày nguyên nhân, cơ chế, hậu quả của rối loạn co bóp ruột.

5. Phân tích các cơ chế bệnh sinh tắc ruột, liệt ruột.

6. Nói cơ chế bệnh sinh viêm tụy cấp

1. ĐẠI CƯƠNG

Ống tiêu hoá gồm nhiều đoạn (miệng, thực quản, dạ dày, ruột) nhưng mỗi đoạn vẫn có những đặc điểm chung về cấu trúc và chức năng.

- *Về cấu trúc*, các đoạn của ống tiêu hoá đều gồm bốn lớp :

1. *Niêm mạc* : ở trong cùng, gồm các tế bào tiết chất nhầy với tác dụng bảo vệ đường tiêu hoá và còn có nhiều tế bào tuyến khác nữa.

2. *Dưới niêm mạc* : có cấu trúc mô lỏng lẻo, với một lưới mao mạch rất dày có vai trò nuôi dưỡng và vận chuyển.

3. *Cơ trơn* : nhiều lớp, với tác dụng là nhào trộn và chuyển thức ăn.

4. *Thanh mạc* : ở ngoài cùng, có tác dụng giảm ma sát và chống dính.

- *Về chức năng*, mọi đoạn đều có 4 chức năng chung :

1. *Co bóp* : với tác dụng nhào trộn và đẩy thức ăn, chức năng nghiền nát thì rất kém - (trừ ở miệng).

2. *Tiết dịch* : tiết các enzym tiêu hoá; các chất bảo vệ; tiết các hormon (vào máu, hay tại chỗ)...

3. *Hấp thu* : sau khi chất dinh dưỡng trong thức ăn đã được tiêu hoá .

4. *Bài tiết* : Đào thải một số chất cặn bã theo phân.

Bốn chức năng trên không quan trọng ngang nhau ở mỗi đoạn : nhào trộn nổi bật ở dạ dày, tiêu hoá và hấp thu thực hiện chủ yếu ở ruột non...

Bệnh lý tiêu hoá có thể xảy ra ở bất cứ đoạn nào biểu hiện ở sự thay đổi cấu trúc và rối loạn chức năng; thường gặp và quan trọng nhất là những rối loạn tại dạ dày và ruột.

http://tieulun.hopto.org

2. SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG DẠ DÀY

1.1. NHẮC LẠI.

* ***Về giải phẫu :*** Dạ dày có 2 phần : *thân vị*, phần đứng, ở trên, chiếm 80% diện tích dạ dày, và *hang vị*, phần ngang, ở dưới. Tuy nhiên, đường ranh giới chỉ là tương đối, không có sự tách bạch về giải phẫu, cũng như về mô học.

* ***Về cấu trúc mô học :*** Có sự tương tự nhau ở các lớp cấu trúc chính giữa thân vị và hang vị; chỉ riêng lớp niêm mạc là có sự khác nhau về tế bào tuyến : thân vị chủ yếu là ngoại tiết, hang vị chủ yếu là nội tiết.

Hai dây *phế vị* (gồm nhánh thân vị và nhánh môn vị) phân bố vào dạ dày. Các đoạn tận cùng của thần kinh này đan kết nhau tạo thành hai mạng lưới, gọi là "đám rối". Qua các sợi hậu hạch tiết acetylcholin, đám rối Meissner đi trong lớp dưới niêm mạc để chi phối tiết dịch; còn đám rối Auerbach phân bố ở các lớp cơ, chi phối co bóp.

Tế bào tuyến và tế bào cơ dạ dày nhận hai loại tín hiệu phế vị : a) loại từ trung tâm phế vị (ngoài dạ dày) đi vào), và b) loại tại chỗ phát ra từ các sợi của hai đám rối.

* ***Về tiết dịch :*** Thân vị chủ yếu có chức năng *ngoại tiết*, với các tuyến hình ống phân bố dày đặc dưới lớp niêm mạc, có các loại tế bào tiết ra chất nhày, acid, yếu tố nội và pepsinogen - là những thành tố quan trọng của dịch vị. Một số tế bào nằm rải rác tiết histamin. Hang vị chủ yếu có chức năng *nội tiết*, với các loại tế bào khác nhau : tiết *vào máu* gastrin và tiết *tại chỗ* somatostatin, histamin - với tác dụng chung là điều hoà chức năng ngoại tiết. Còn chất nhày thì được tiết ra ở khắp bề mặt niêm mạc của dạ dày.

2.2. CHỨC NĂNG TIẾT DỊCH.

2.2.1. Tế bào tuyến ở thân vị :

Niêm mạc thân vị có các nếp gấp vi thể thô và nông, đủ làm tăng diện tích hàng chục lần, khiến số tuyến đạt tới nhiều triệu đơn vị. Tuyến thân vị hình ống, thành ống là một *lớp đơn* các tế bào; đáy ống kín, còn miệng ống đổ ra bề mặt niêm mạc. Quanh ống tuyến là một lưới mao mạch dày đặc : đây là cấu trúc điển hình của một tuyến ngoại tiết.

Mỗi ống tuyến của thân vị có các loại tế bào sau :

- ***Tế bào nhày*** (mucous cell). Chiếm vị trí ngoài cùng, gồm hai loại tế bào: a) loại phủ khắp bề mặt niêm mạc lan tới miệng ống tuyến; và b) loại nằm ở phần cổ của mỗi tuyến. Sản phẩm của tế bào nhày là các phân tử chất nhày (mucus, mucin), bản chất là một glycoprotein, mà phần chủ yếu là polysaccarid nên còn gọi là mucopolysaccarid. Về hoá tính : hơi kiềm, nên không thích hợp với hoạt động tiêu của pepsin. Nếu nồng độ chất nhày đạt 30- 40 mg/ml thì từ dạng hoà tan nó chuyển sang dạng gel, làm cho sự khuyếch tán ngược của acid (H^+) chỉ còn 1/4 (vai trò bảo vệ). Chức năng của chất nhày là che phủ khắp bề mặt niêm mạc (kết dính) tạo ra một

http://tieulun.hopto.org

lớp dày (tới 1 *mm*), với tác dụng *bôi trơn* và *bảo vệ* niêm mạc khỏi tổn thương dưới tác dụng tiêu hủy của acid và pepsin.

- ***Tế bào thành***, hay tế bào sinh acid (parietal, hay oxyntic cell) có vị trí chủ yếu từ cổ tuyến, lan xuống chiếm hết 1/3 giữa tuyến nhưng cũng còn gặp ở đáy tuyến. Là tế bào dễ gặp và đặc trưng nhất của tuyến, sản xuất và tiết ra *acid* (HCl) và *yếu tố nội* (intrinsic factor : bảo vệ vitamin B_{12}). Do vậy, trong chứng teo niêm mạc dạ dày thì *vô toan* luôn luôn đi kèm với *thiếu máu* ác tính do thiếu vitamin B_{12}. Acid ở dịch vị gồm phần bị *kết hợp* với chất nhầy và phần *tự do*, gộp lại gọi là acid *toàn phần*. Nói chung, acid có tác dụng diệt khuẩn, hoạt hoá tiền enzym pepsinogen (biến nó thành pepsin, có hoạt tính) và đồng thời tạo ra pH thích hợp (tối thuận là 1,8 - 3,5) cho pepsin hoạt động.

- ***Tế bào chính*** (chief cell). Có thời, tế bào này được coi là thành phần chính của tuyến; gặp chủ yếu ở đáy tuyến. Có cấu trúc đặc trưng để sản xuất và tiết ra protein : đó là pepsinogen (phân tử lượng 42.500), tiền thân của pepsin (phân tử lượng 35.000) có tác dụng tiêu hoá protid. Do vậy tế bào này còn có tên "tế bào tiêu" (peptic cell).

- ***Tế bào gốc*** (stem cell). Có khả năng phân bào mạnh, và biệt hoá tạo các loại tế bào tuyến; do vậy, toàn bộ tế bào nhày ở bề mặt được thay thế trong vòng 2 - 3 ngày, ở cổ tuyến trong vòng 7 ngày. Tế bào thành và tế bào chính được thay thế toàn bộ sau 10 ngày - 2 tuần. Tốc độ thay thế khiến tổn thương cơ học, hoá học ở một dạ dày bình thường không thể tạo ra vết loét mạn tính, trừ khi yếu tố phá hủy mạnh hơn hẳn yếu tố hàn gắn suốt trong một thời gian đủ dài.

Bên ngoài tuyến, còn có các tế bào tiết nằm rải rác, gồm :

-**Tế bào ECL (EnteroChromaphile Like)**. Nằm dưới niêm mạc, tiết histamin. Lượng histamin không đủ lớn để vào máu mà khuyếch tán ra xung quanh, với hai tác dụng là : a) kích thích tế bào thành tiết acid; b) ngoài ra, góp phần làm co cơ trơn dạ dày.

- Tế bào D. Nằm rải rác, có cả ở hang vị, tiết somatostatin : ức chế tiết HCl.

2.2.2. Tuyến ở hang vị

Niêm mạc có diện tích hẹp hơn thân vị, nhưng về vi thể nó có các nếp gấp nhỏ, sâu, làm tăng diện tích bề mặt lên nhiều chục lần. Các tuyến vùi dưới niêm mạc thuộc loại nội-ngoại tiết hỗn hợp, gồm các tế bào :

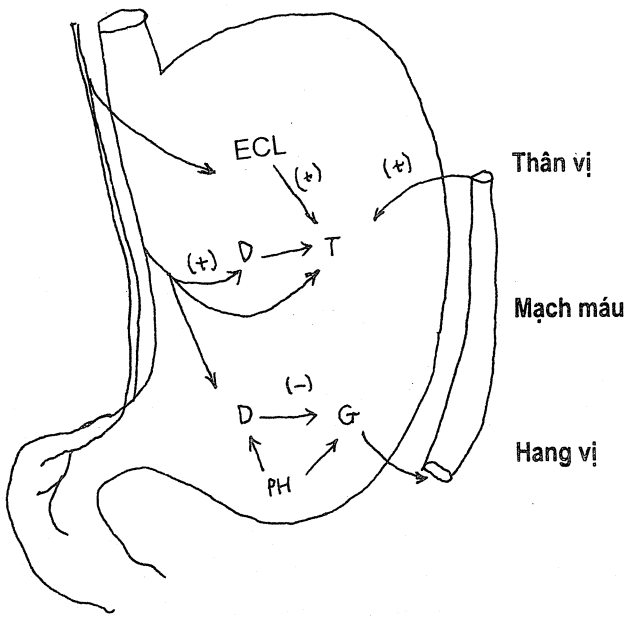
- **Tế bào nhày** (mucous cell) : phủ bề mặt niêm mạc và cũng tiết ra chất nhày.

- **Tế bào G** (G cell) : nằm xen kẽ với tế bào nhày; tiết vào máu chất gastrin – là một peptid gồm 17 (hoặc 34) acid amin, trong đó 4 acid amin cuối cùng quyết định hoạt tính (do vậy, gastrin nhân tạo chỉ gồm 5 acid amin : thêm alanin). Tác dụng của gastrin là kích thích tế bào thành tiết acid; trường hợp tế bào G phát triển thành u (trong hội chứng Zollinger-Ellisson) làm cho 95% bệnh nhân có ổ loét.

- ***Tế bào D*** (*delta* cell). Chủ yếu ở hang vị, rất thưa thớt ở thân vị. Sản phẩm tiết là chất somatostatin, có vai trò : a) tại hang vị, kìm hãm tế bào G tiết gastrin; b) còn

http://tieulun.hopto.org

ở thân vị, nó có tác dụng kìm hãm tế bào ECL tiết histamin, đồng thời kìm hãm tế bào thành tiết ra acid. Gộp lại, vai trò của nó là kìm hãm tiết acid khi đã đủ hoặc quá thừa.



Điều hoà tiết acid ở dạ dày

X: dây phế vị; *ECL: Tế bào tiết Histamin;*

D: Tế bào tiết Somatostatin; *T: tế bào thành;* *G: Tế bào tiết Gastrin*

Dấu (+): Kích thích dương tính (làmtăng tiết)

Dấu (-): Kích thích âm tính (làm giảm tiết)

2.2.3. Sự điều hoà tiết dịch dạ dày

* Cơ chế thần kinh gồm :

(1) *Phản xạ không điều kiện* (khi thức ăn chạm lưỡi) : đường dẫn truyền ly tâm là dây phế vị (nếu bị phong bế hay cắt sẽ mất phản xạ này)

(2) *Phản xạ có điều kiện:* hình thành trên cơ sở phản xạ không điều kiện : dịch vị tiết khi tín hiệu thức ăn xuất hiện ở não (qua giác quan, hoặc chỉ cần nghĩ tới, tưởng tượng ra).

* Cơ chế nội tiết

Khi thức ăn tiếp xúc niêm mạc dạ dày khiến các chất gastrin và histamin được tiết ra, gây tiết dịch vị; nếu tiết thừa thì somatostatin sẽ kìm lại (điều hoà cho phù hợp với thời điểm ăn và chế độ ăn). Sự tiết dịch *sinh lý* (bữa ăn) gồm hai giai đoạn : giai đoạn đầu do cơ chế thần kinh, giai đoạn sau chủ yếu do cơ chế nội tiết.

Dù không liên quan bữa ăn, dạ dày vẫn tiết một lượng dịch *tối thiểu* : đó là tiết dịch *cơ bản*, còn gọi là tiết dịch *khi đói* (ngoài bữa ăn), chủ yếu do histamin thường xuyên tiết ra (tại chỗ) và do trương lực thường trực của thần kinh X (đám rối Meissner).

http://tieulun.hopto.org

Như vậy, trong thử nghiệm thăm dò tiết dịch dạ dày, ta thu được :

- *Dịch vị khi đói* : còn gọi là dịch vị cơ bản; nó phản ánh khối lượng tế bào thành.

- *Dịch vị khi ăn, hay dịch vị (do) kích thích*. Để kích thích, ngoài cách dùng "bữa ăn thử nghiệm" theo đề xuất cổ điển của Edwald, người ta còn dùng histamin (cách đây chưa lâu); dùng gastrin hoặc dùng chất GRP (như hiện nay).

a) Điều hoà tiết acid:

Tế bào thành là nguồn sản xuất acid duy nhất và có tiềm năng rất lớn. Khi bị kích thích tối đa, tế bào này có khả năng tiết ra dung dịch acid chlorhydric với nồng độ 150 - 160 milimol/lít, khiến pH hạ tới 0,8; nghĩa là nồng độ ion H^+ ở dịch vị gấp 3 triệu lần ở máu động mạch. Trên thực tế, ít khi tế bào thành tiết acid ở cường độ cao như trên, kể cả trong trường hợp bệnh lý (trừ trong hội chứng Zollinger- Ellison, sẽ nói ở dưới).

Trong tình trạng sinh lý, có sự điều hoà để lượng acid tiết ra phù hợp. Đó là nhờ sự phối hợp các kích thích *dương tính* (làm tăng tiết) và *âm tính* (làm giảm tiết) trực tiếp lên các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của tế bào thành.

Thụ thể. Tế bào thành có 4 loại thụ thể :

(1) Thụ thể tiếp nhận acetylcholin của phế vị (tác dụng dương tính). Ngoài tế bào thành, dây phế vị còn phân các sợi tới tế bào G, D, ECL, qua đó gián tiếp thúc đẩy hay kìm hãm tế bào thành tiết ra acid.

(2) Thụ thể cho gastrin: tác dụng dương tính rất mạnh mẽ.

(3) *Thụ thể cho histamin*, có tên thụ thể H_2, tác dụng dương tính. Được tế bào ECL *thường xuyên* tiết ra với lượng *tối thiểu*, histamin là yếu tố kích thích thường trực để dạ dày tiết ra một lượng acid "cơ bản", dù dạ dày hoàn toàn rỗng.

(4) *Thụ thể cho somatostatin* : tác dụng âm tính.

b) Ứng dụng trong thăm dò tiết dịch dạ dày:

* Đo lưu lượng acid cơ bản : (BAO: basal acid output)

Đó là lưu lượng acid tiết ra (biểu thị bằng *mmol/giờ*, hay *mEq/giờ*), không liên quan với bất kỳ kích thích nào (đo lúc đêm khuya hay sáng sớm). Nó phản ánh :

(1) Khối tế bào thành

(2) Cường độ kích thích thường trực (tối thiểu) của thần kinh, nội tiết.

Đo lưu lượng acid tiết ra tối đa do kích thích

Đó là PAO hay MAO (peak acid output, hay maximal acid output). Tác nhân kích thích : có thể dùng gastrin hay GRP (gastrin release peptide). PAO hay MAO nói lên *khối lượng* và *độ nhạy* của tế bào thành hiện hữu.

Tỷ số BAO/PAO. Hay được sử dụng để đánh giá, chẩn đoán, hoặc dự đoán tình trạng tiết acid của dạ dày, trong sinh lý cũng như bệnh lý.

http://tieulun.hopto.org

* *Đo nồng độ pepsinogen trong máu.* Mặc dù chất này được sản xuất và hoạt động ở dạ dày nhưng cũng được tiết vào máu rồi thải ra nước tiểu. Đo ở máu tương đối dễ (so với đo trong dịch vị) và kết quả phản ánh trung thực tình trạng tiết dịch ở dạ dày.

Đo nồng độ gastrin trong máu. Đây là tác nhân gây tiết acid rất mạnh và đặc trưng. Khi đo (BAO, PAO) người ta hay đo cả nồng độ gastrin tự nhiên trong máu, để có nhiều thông tin hơn về sự điều hoà tiết dịch.

2.3. RỐI LOẠN TIẾT DỊCH TRONG BỆNH SINH LOÉT DẠ DÀY, TÁ TRÀNG (DD-TT)

2.3.1. Đại cương

- Theo Schwartz (1910), ngoài tác dụng tiêu hoá thức ăn, bản thân dịch vị còn tác dụng phá hủy niêm mạc DD-TT nhưng tác dụng này bị các yếu tố bảo vệ chống lại, làm mất hiệu lực; do vậy, loét DD-TT không xuất hiện ở người bình thường. Schwartz đề xuất quan niệm cho đến nay vẫn được chứng minh là đúng đắn: loét DD-TT là hậu quả của sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ, trong đó yếu tố tấn công ưu thế hơn.

Đến nay, người ta đã xác định được :

- *Yếu tố tấn công*, gồm : acid và pepsinogen;

- *Yếu tố bảo vệ*, gồm : chất nhày, HCO_3^+, sự tái tạo niêm mạc...

Thực tế, đã thu thập được rất nhiều bằng chứng thực tiễn chứng minh quan điểm của Schwartz, chẳng hạn :

- *Loét do yếu tố tấn công trội lên.* Trong hội chứng Zollinger-Elison bệnh nhân có pH dịch vị ~1,0 thì loét xảy ra trong 95-97% trường hợp; bệnh nhân sau mổ não dễ xuất hiện vết loét DD-TT đã được Cushing giải thích rất đúng : do trung tâm phế vị bị kích thích làm cho dạ dày tăng tiết acid (gấp đôi); đồng thời phẫu thuật làm giảm khả năng bảo vệ niêm mạc tiêu hoá (qua ACTH và cortisol)...

- *Loét do giảm bảo vệ.* Từ rất lâu Curling đã mô tả và giải thích đúng : bệnh nhân bỏng rất hay bị loét mặc dù dạ dày rất giảm tiết acid nhưng khả năng bảo vệ còn giảm nhiều hơn. Ngoài ra, ở người già, mặc dù giảm tiết acid theo tuổi nhưng khả năng bảo vệ càng giảm, khiến vết loét hay xuất hiện ở phần cao dạ dày (nơi bảo vệ kém nhất).

Gần đây phát hiện Helicobacter Pylori là một tác nhân mạnh mẽ hỗ trợ yếu tố tấn công và làm suy yếu yếu tố bảo vệ để đưa đến loét.

2.3.2. Yếu tố bảo vệ

a) Thành phần

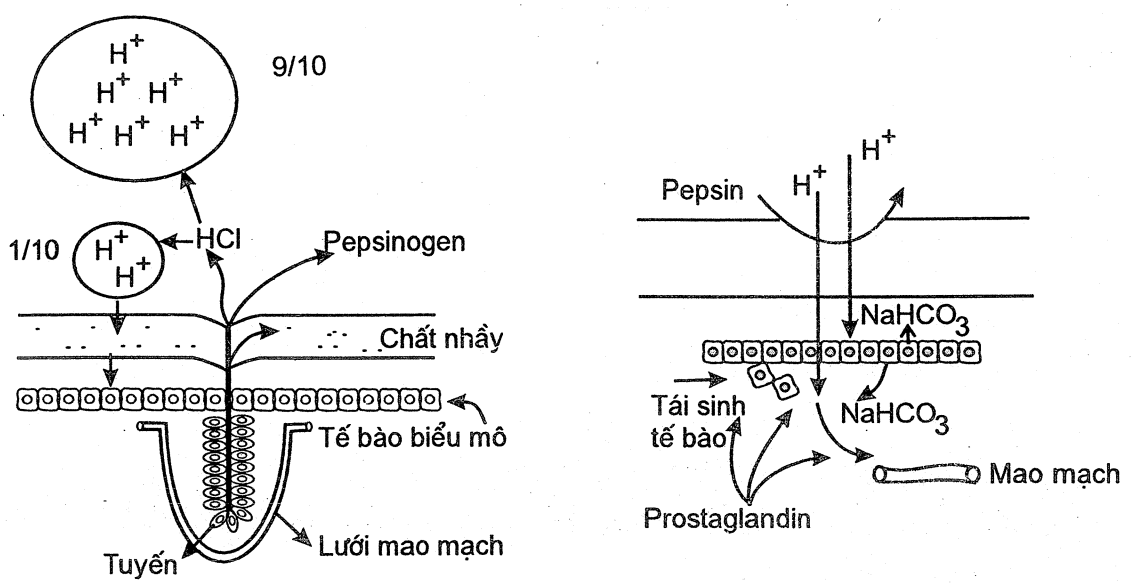
- *Lớp nhầy* : phủ trên bề mặt niêm mạc. Do tồn tại ở dạng gel và do mang tính kiềm, nó không thích hợp cho sự tiêu hủy của pepsin, đồng thời không cho phép acid từ dịch vị tự do khuếch tán sâu vào trong.

http://tieulun.hopto.org

- *Tế bào biểu mô niêm mạc* : tái sinh rất nhanh mỗi khi tổn thương; đồng thời sản xuất được một số ion bicarbonat (trung hoà H^+ của acid, nếu nó qua được lớp gel).

- *Sự tưới máu phong phú* : mang đi các ion H^+ và cung cấp vật liệu hàn gắn tổn thương.

- *Prostaglandin* : Được sản xuất tại chỗ, prostaglandin có tác dụng khuếch đại và điều phối các yếu tố bảo vệ nói trên, giúp quá trình tái tạo xảy ra lập tức.



Hàng rào phòng vệ chống acid ở niêm mạc dạ dày.

HCl tiết vào lòng dạ dày do nồng độ quá cao có xu hướng thấm "ngược" vào vách dạ dày. Lớp chất nhầy ngăn cản được 9/10, Pepsin tạo điều kiện cho 1/10 H^+ thấm qua lớp nhầy nhưng phần lớn bị biểu mô trung hoà (tiết $NaHCO_3$), số còn lại sẽ bị lưới mao mạch thu nhận chuyển đi. Tế bào biểu mô bị phá hủy sẽ được tái tạo nhanh. Postaglandin có tác dụng kích thích sản xuất $NaHCO_3$, tái sinh tế bào, phát triển lưới mao mạch.

b) Sự tái tạo và hàn gắn

- Những tổn thương do yếu tố tấn công gây ra cho niêm mạc dạ dày được hàn gắn tức khắc, kể cả khi nồng độ H^+ trong dịch vị tăng gấp 5 lần.

- Khi các yếu tố bảo vệ nói trên tỏ ra bất cập, khiến thương tổn vượt qua lớp màng đáy của biểu mô tới lớp dưới niêm mạc thì sự tái tạo tức thời của biểu mô không thể thực hiện. Quá trình sửa chữa diễn biến chậm lại, vì phải có các tế bào từ ngoài xâm nhập và tăng sinh ở vùng tổn thương để lấp chỗ (mất vài ngày). Vai trò phối hợp của prostaglandin lúc này càng tỏ ra rất quan trọng. Ở đây, còn có vai trò

http://tieulun.hopto.org

của yếu tố tăng trưởng EGF (epidermic growth factor). Nó được bài tiết trong nước bọt và tá tràng, có tác dụng giảm tiết acid, kích thích sự xâm nhập và tăng sinh tế bào ở vùng tổn thương.

2.3.3. Các yếu tố tấn công

a) Pepsinogen:

Câu nói của Schwarg từ đầu thế kỷ : *"Loét dạ dày-tá tràng là hậu quả của sự tự tiêu hóa"*. Như vậy, ta có ấn tượng vai trò của pepsinogen/pepsin là chủ đạo trong cơ chế loét. Tuy nhiên, các quan sát cũng như nghiên cứu đều cho thấy vai trò gây loét của pepsinogen/pepsin tuy được khẳng định, nhưng đứng sau vai trò acid, gắn với acid và luôn luôn phụ thuộc vào acid.

Trên thực nghiệm, động vật thường không bị loét nếu chỉ gây tăng tiết riêng acid nhưng sẽ tăng tỷ lệ loét nếu acid phối hợp với pepsinogen. Hơn nữa, dù có phối hợp nhưng nếu gây ức chế hoạt tính của pepsinogen thì vẫn giảm tỷ lệ xuất hiện loét.

Trên lâm sàng, cũng có những bằng chứng về vai trò bệnh sinh của pepsinogen. Đa số loét tá tràng có pH dịch vị khoảng 1,7 là pH thích hợp nhất cho pepsin hoạt động; tăng tiết acid trong lâm sàng luôn luôn đi đôi với tăng tiết pepsinogen...

Tuy nhiên, tất cả vẫn chỉ là những bằng chứng gián tiếp. Pepsin có khả năng phá hủy bề mặt lớp chất nhày bảo vệ biểu mô niêm mạc, nhưng tác dụng này không lớn (đối với cấu tạo gel); mặt khác tính chất kiềm của lớp gel bảo vệ làm hạn chế tác dụng tiêu hủy của pepsin. Cuối cùng, phân tử pepsin quá lớn để có thể thấm sâu vào lớp gel bảo vệ niêm mạc. Do vậy, vai trò thật sự của pepsin là chủ lực trong tiêu hoá protein ở dạ dày, nhưng nó chỉ là yếu tố hỗ trợ acid trong gây loét

Trong loét, pepsin tạo điều kiện cho H^+ của acid khuếch tán sâu vào lớp gel để tiếp cận lớp biểu mô niêm mạc dạ dày. Một khi lớp nhầy bị phá vỡ và niêm mạc bị H^+ làm tổn thương thì pepsin có điều kiện phối hợp làm nặng thêm các tổn thương tại ổ loét.

b) Acid chlorhydric:

Schwarg nói : "Không có acid - không có loét" (no acid - no ulcer).

Thực tế, loét tá tràng không bao giờ gặp ở người vô toan (không tiết acid), nếu người vô toan có loét phải nghĩ ngay đến ung thư.

Người ta đã chứng minh được sự khuếch tán ngược của ion H^+ từ lòng dạ dày thấu qua lớp gel vào tận cấu trúc dưới niêm mạc, mặc dù lớp gel đã ngăn cản được 3/4 hay 9/10 số ion này. Ion H^+ có gây được tổn thương hay không thì còn tùy thuộc vào nồng độ H^+ thấm vào (tức là tùy thuộc vào pH ban đầu dịch vị) và khả năng bảo vệ. Các cấu trúc bị tổn thương do H^+ gây ra gồm : biểu mô niêm mạc, các nơrôn, mạch máu, kết hợp với sự xâm nhiễm các tế bào viêm để gây một chuỗi hậu quả :

(1) Giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (càng gây tiết acid).

(2) Xâm nhập các thành phần máu vào nơi tổn thương, tạo ra hỗn hợp peptid và acid amin gây kích thích tiết thêm acid HCl.

http://tieulun.hopto.org

(3) Hoạt hoá các tế bào viêm (có cả vai trò histamin) trực tiếp kích thích tế bào thành tiết HCl. Cuối cùng là hình thành một vòng bệnh lý tự duy trì. Đó là cơ chế và mô hình do Davenport đề xuất qua nghiên cứu tổn thương giải phẫu bệnh học và mô bệnh học quá trình loét.

2.3.4. Những tác nhân gây tăng tiết acid và làm giảm khả năng bảo vệ

Nếu tác nhân nào trong số này đóng vai trò quyết định làm xuất hiện vết loét thì được coi là nguyên nhân (quy ước); nếu nó chỉ có vai trò hỗ trợ (làm tăng tỷ lệ loét) thì gọi là yếu tố nguy cơ. Như vậy, trong loét DD-TT một yếu tố là nguyên nhân hay nguy cơ là tùy trường hợp cụ thể.

Các tác nhân dưới đây đã được thừa nhận chung và được tìm hiểu nhiều về cơ chế gây bệnh.

a) Di truyền :

Chỉ được coi là yếu tố nguy cơ.

- Nhóm máu O; và ở mức độ thấp hơn, là nhóm A.

- Nhóm HLA, có B5 và DQ-A1.

Ví dụ, năm 1999, các tác giả Trung Quốc và Mỹ điều tra ở Vũ Hán thấy nhóm HLA-DQA1 có mặt ở 64,3% người loét tá tràng, còn nhóm chứng thì chỉ 36% số người có kháng nguyên này. Ngược lại, kháng nguyên DQA1 0102 chỉ có ở 8,6% người loét tá tràng (so với 26% ở nhóm không loét).

- Tình trạng tăng tiết bẩm sinh HCl và pepsinogen : sau khi đã loại trừ những trường hợp đa số thành viên trong một gia đình có tăng tiết mà nguyên nhân là do nhiễm vi khuẩn Helicobacter Pylori, người ta vẫn khẳng định có hiện tượng tăng tiết bẩm sinh HCl *và/hoặc* pepsinogen. Tỷ lệ loét ở nhóm này cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ loét chung trong quần thể.

- Chủng tộc : cũng được một số công trình đề cập tới.

- Sự nhạy cảm bẩm sinh đối với các yếu tố nguy cơ của ngoại cảnh.

Được thể hiện bằng nhiều người tiếp xúc với mọi yếu tố nguy cơ mà không loét (rượu, thuốc lá, thuốc kháng viêm, H. Pylori); ngược lại, nhiều người khác lại rất nhạy cảm với một hay vài yếu tố nguy cơ gây loét.

Nhóm tác giả Malaty HM nghiên cứu 258 cặp sinh đôi - cùng trứng và khác trứng, sống chung và sống tách biệt - về tầm quan trọng của di truyền và ngoại cảnh đối với 2 yếu tố : nhiễm HP và nhạy cảm với loét. Kết quả là, cả hai (sự cảm nhiễm bệnh và cơ địa cho phép HP tồn tại ở dạ dày) đều chịu sự chi phối của di truyền, nhưng lại độc lập với nhau. Có người chỉ có 1 nguy cơ rất dễ để HP ký sinh nhưng lại không cho phép nó gây bệnh, hoặc ngược lại. Có người không có nguy cơ nào thì rất ít bị loét; và ngược lại : có người mang cả hai nguy cơ và thuộc nhóm có tỷ lệ loét cao nhất.

http://tieulun.hopto.org

b) Thuốc kháng viêm không steroid (và cortisol):

Hầu hết trường hợp, *thuốc kháng viêm không steroid* (NSAID : non-steroid anti- inflammatory drugs) chỉ là yếu tố nguy cơ nhưng là yếu tố nguy cơ hàng đầu hiện nay, tuy nhiên trong một số trường hợp có thể coi chúng là nguyên nhân gây loét (loét Cushing, loét do tai biến điều trị).

- Cơ chế gây tổn thương của NSAID, gồm :

+ *Trực tiếp gây tổn thương niêm mạc dạ dày :* Do tính chất acid yếu của NSAID, nhất là của aspirin, khiến chúng không bị ion-hoá (trong môi trường acid cao ở lòng dạ dày) mà phát huy ái tính với lipid, nhờ vậy chúng dễ dàng thấm qua lớp nhầy để tiếp cận với biểu mô nhưng ở đây do pH tương đối cao nên chúng lại có điều kiện ion-hoá để có tác dụng phá hoại. NSAID còn có khả năng nữa : làm giảm tính kỵ nước của lớp nhầy, giúp cho acid khuyếch tán tiếp cận với biểu mô niêm mạc. Cơ chế khác là khi vào máu, NSAID được phân hủy tại gan và hệ võng nội mô để tạo ra các sản phẩm chuyển hoá, sẽ được bài tiết theo mật. Các sản phẩm này đã được chứng minh là có thể gây tổn thương cho niêm mạc ruột (nơi tiếp thu mật) và nếu bệnh nhân có hội chứng "trào mật" lên dạ dầy thì chúng có điều kiện gây tổn thương dạ dày - và nhiều khi cả thực quản.

+ *Ngoài ra, NSAID còn có tác dụng gián tiếp :* làm suy giảm hàng rào phòng ngự; ức chế sự tổng hợp prostaglandin và NO; gây giảm lưu lượng vi tuần hoàn ở niêm mạc; ngăn cản quá trình tái tạo và sửa chữa (ví dụ, tạo gốc tự do...).

- *Các yếu tố nguy cơ của NSAID* :Sử dụng NSAID trong điều trị gây ra biến chứng nhiều hay ít, phụ thuộc vào : - *Tuổi của bệnh nhân* : Tuổi càng cao, càng dễ biến chứng và càng nặng.

+ *Lịch sử của loét cũ* : loét càng lâu, càng dễ biến chứng.

+ *Dùng NSAID đồng thời với các corticoides; Dùng liều cao; Dùng phối hợp nhiều loại thuốc cụ thể trong NSAID; Dùng NSAID đồng thời với các thuốc kháng đông.*

+ *Khi bệnh nhân có những rối loạn hệ thống nặng*, ví dụ dùng NSAID trong

+ Dùng NSAID khi có HP ký sinh trong dạ dày.

+ Khi có hút thuốc lá trong đợt điều trị, nhất là khi đã nghiện.

+ Khi có uống rượu trong đợt điều trị, nhất là khi đã nghiện.

c) Thuốc lá :

Đã khẳng định là yếu tố nguy cơ của loét DD-TT

d) Rượu :

Cũng vậy

e) Cà phê :

Chưa rõ ràng, hoặc chỉ là yếu tố nguy cơ yếu

f) Acid mật :

Nguy cơ rất lớn ở những người có hội chứng "trào ngược dạ dày". Trong một số trường hợp, nó từ yếu tố nguy cơ trở thành nguyên nhân gây loét, kể cả loét rất cao (ở đáy dạ dày, thậm chí thực quản).

http://tieulun.hopto.org

g) Vi khuẩn Helicobacter Pylori (viết tắt : HP)

Gần đây (1983), việc phát hiện vi khuẩn *Helicobacter pylori* đã đem lại sự thay đổi lớn trong hiểu biết và quan niệm về viêm loét DD-TT.

- HP có hình xoắn, gram âm, di chuyển được, sống ký sinh ở niêm mạc dạ dày. Nó có nhiều biện pháp hữu hiệu chống lại độ toan rất cao của dịch vị : biện pháp được biết đầu tiên là vi kuhẩn này có urease nội sinh rất mạnh, tạo ra một lượng rất lớn NH_4OH có khả năng trung hoà acid ở môi trường quanh chúng (trong khi pH dịch vị rất thấp).

- Thực nghiệm ở người cho thấy HP gây viêm cấp ở dạ dày nếu nhiễm một lượng lớn. Nó gây loét DD-TT nếu nhiễm kéo dài, hoặc làm viêm chuyển sang loét vì làm tăng tiết acid đồng thời làm giảm khả năng bảo vệ. Hậu quả muộn là teo niêm mạc đưa đến giảm toan, vô toan. Nhiều người coi HP là bệnh nguyên phổ biến nhất loét, đồng thời là tác nhân quan trọng của rối loạn tiết dịch vị, với bằng chứng là những người lành mang vi khuẩn vẫn có những thay đổi trong tiết dịch vị nhưng sẽ trở về bình thường khi vi khuẩn được loại trừ. HP được phát hiện ở 90 - 96% người loét tá tràng và ít nhất ở 70% người loét dạ dày. Số người lành nhiễm vi khuẩn tăng lên theo tuổi, nhất là ở nơi môi trường ô nhiễm (vùng lạc hậu, nước nghèo).

- Quan niệm về bệnh loét thay đổi hẳn : từ một bệnh chủ yếu do cơ chế "thần kinh" thành một bệnh chủ yếu do nhiễm khuẩn; từ không lây trở thành bệnh lây; từ không dùng kháng sinh trở thành nhất thiết phải dùng; từ rất dễ tái phát trở thành bệnh có thể khỏi hẳn; tỷ lệ phải mổ giảm hẳn đi...

- Cơ chế gây loét của HP

+ Enzym urease của HP tạo ra ammoniac không những giúp vi khuẩn tạo ra một vi môi trường trung tính quanh nó, mà còn làm tổn thương niêm mạc. Dạ dày thường tăng tiết acid khi nhiễm HP, tạo điều kiện cho loét.

+ Các enzym tiêu hủy protein (catalase, lipase, protease) cũng có vai trò bệnh sinh, và đặc biệt là một protein tên gọi "độc tố tế bào gây hốc" (vacuolating cytotoxin, viết tắt VaC) gây ra các không bào trong tế bào biểu mô niêm mạc. Gen liên quan với chất protein độc này được gọi là Vac-A. Một protein khác là sản phẩm của "gen A liên kết với độc tố tế bào" (Cytotoxin associated gen A, viết tắt Cag-A) cũng có vai trò lớn trong bệnh sinh. Tất cả các yếu tố trên gây tổn thương niêm mạc qua phản ứng viêm tại chỗ với sự lôi kéo bạch cầu đơn nhân và đại thực bào (sản xuất nhiều cytokin và các yếu tố hoá ứng động bạch cầu. Nhiều bằng chứng cho thấy HP gây tổn thương qua sự kích thích lympho bào tiết IgE, hoạt hoá tế bào mast và ổ loét là hậu quả của quá mẫn.

h) Stress

Cũng được coi là một yếu tố nguy cơ, có một vai trò nhất định làm loét dễ xuất hiện. Chúng thông qua chất adrenalin gây co mạch niêm mạc (giảm bảo vệ) và thông qua ACTH-cortisol gây tăng tiết acid.

2.3.5. Những thay đổi tiết dịch khác (Giảm tiết acid và vô toan)

Gọi là *giảm acid* dịch vị khi BAO giảm rõ rệt, và *vô toan* nếu chỉ đạt 10% BAO bình thường kể cả khi kích thích bằng gastrin.

http://tieulun.hopto.org

- Nguyên nhân :

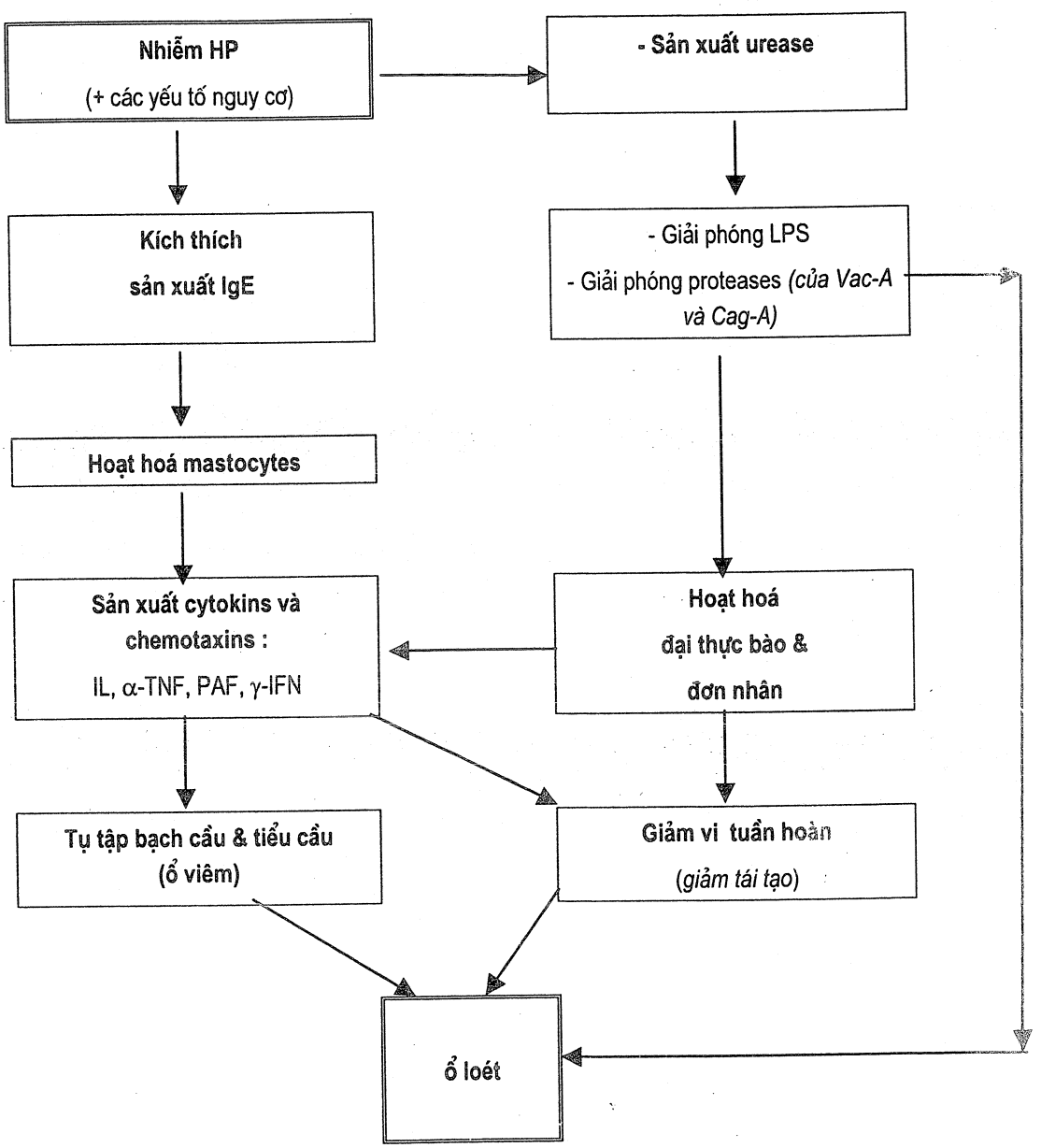
+ Ngoài dạ dày : các trường hợp mất nước như bỏng rộng, sốt cao, nhiễm khuẩn, ỉa lỏng...

. Rối loạn dinh dưỡng : suy dinh dưỡng, thiếu vitamin B_1...

. Bệnh nội tiết : thiểu năng tuyến giáp, thượng thận, tuyến yên...

. Xúc động tâm lý : lo buồn kéo dài.

+ Tại dạ dày : viêm dạ dày cấp do HP, viêm mạn tính giai đoạn teo niêm mạc, ung thư, thiếu máu ác tính nặng.



Sơ đồ cơ chế bệnh sinh của loét DD-TT do HP

http://tieulun.hopto.org

2.4. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CO BÓP

Co bóp dạ dày có tác dụng nhào trộn và chuyển thức ăn xuống tá tràng; trong đó :

- *Trương lực* : giúp cho thành dạ dày áp sát vào nhau, giúp cho sức chứa của dạ dày thích ứng với thể tích thay đổi của khối thức ăn ăn vào.

- *Nhu động* : là các cơn co chu kỳ; tác dụng trộn và chuyển thức ăn.

Hai yếu tố chi phối co bóp dạ dày là :

- *Phế vị*, gồm xung động từ ngoài dạ dày (theo hai dây phế vị đi vào dạ dày) và tại chỗ (đám rối Auerbach).

- *Histamin* : do tế bào ECL tiết tại chỗ.

Giảm co bóp, có thể xuất hiện khi :

- Tâm lý lo lắng, sợ hãi...

- Cản trở cơ học kéo dài (sau giai đoạn tăng co bóp) : u sẹo, dị vật, tắc lâu ngày làm cơ dạ dày bị liệt.

- Mất thăng bằng thần kinh thực vật : ức chế phế vị, cường giao cảm. Cũng gặp khi phẫu thuật cắt 2 dây phế vị (chữa loét), sau các phẫu thuật lớn ở ổ bụng....

- *Hậu quả* : triệu chứng "đầy bụng, khó tiêu", nặng nhất là sa dạ dày khi cơ dạ dày bị liệt.

Tăng co bóp, có thể gặp khi :

- Viêm dạ dày;

- Tắc môn vị giai đoạn sớm;

- Mất cân bằng thần kinh thực vật : cường phó giao cảm hoặc ức chế giao cảm

- Thức ăn có tính chất kích thích như rượu, chất độc, thức ăn nhiễm khuẩn, ôi thiu...

- Dùng thuốc kích thích dạ dày Histamin, Cholin

- *Hậu quả* : vách dạ dày áp chặt vào nhau gây tăng áp ở túi hơi (ợ hợi, cảm giác nóng rát, đau tức, nôn). Thức ăn bị đẩy nhanh xuống tá tràng (không phù hợp với khả năng tiết dịch của tụy và mật (tiêu lỏng). Hình ảnh X quang: dạ dày ngắn, nằm ngang.

http://tieulun.hopto.org

3. SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG RUỘT

Nguyên nhân rối loạn chức năng ruột có thể từ cao (miệng, dạ dày) hoặc ở cơ quan xa hơn, gồm cả thần kinh, nội tiết nhưng thường gặp nhất là nguyên nhân ngay tại ruột.

3.1. RỐI LOẠN TIẾT DỊCH VÀ CO BÓP TẠI RUỘT

Chức năng quan trọng nhất ở ruột là tiết dịch, co bóp và hấp thu.

3.1.1. Rối loạn tiết dịch mật

Mỗi ngày gan tiết chừng 500 ml mật, trong đó tác nhân tiêu hoá lipid là muối mật, với các tính chất : nhũ tương hoá mỡ hỗ trợ enzym lipase của dịch ruột. Giảm tiết dịch mật có thể gặp khi : thiểu năng gan, tắc ống dẫn mật; bệnh ở hồi tràng làm kém tái hấp thu muối mật...

Hậu quả có thể gặp : 60% mỡ không được hấp thu (phân mỡ); cơ thể thiếu các vitamin tan trong mỡ (A, D, K, E); triệu chứng "khó tiêu" (chướng hơi, giảm nhu động ruột). Xem thêm : Sinh lý bệnh chức năng gan.

3.1.2. Rối loạn tiết dịch tụy

Tuyến tụy tiết ra các enzym chủ lực tiêu protid (trypsinogen, chymotrypsinogen; cacboxylase, aminopeptidase; nuclease), glucid (amylase) và ngoài ra còn lipase tiêu lipid. Suy chức năng tụy bao giờ cũng gây rối loạn tiêu hoá nặng.

Điều hoà tiết dịch tụy, ngoài tác dụng kích thích của dây X, còn vai trò của nội tiết: *seretin* do thành tá tràng tiết ra dưới tác dụng pH acid của thức ăn từ dạ dày xuống khiến tụy tăng tiết loại dịch giàu ion HCO_3^- (kiềm) và *pancreozynin* cũng do niêm mạc tá tràng tiết dưới tác dụng của thức ăn đã tiêu hoá một phần tại ruột (như pepton, a.amin)... kích thích tụy loại tiết dịch giàu enzym.

a) Thiểu năng tụy:

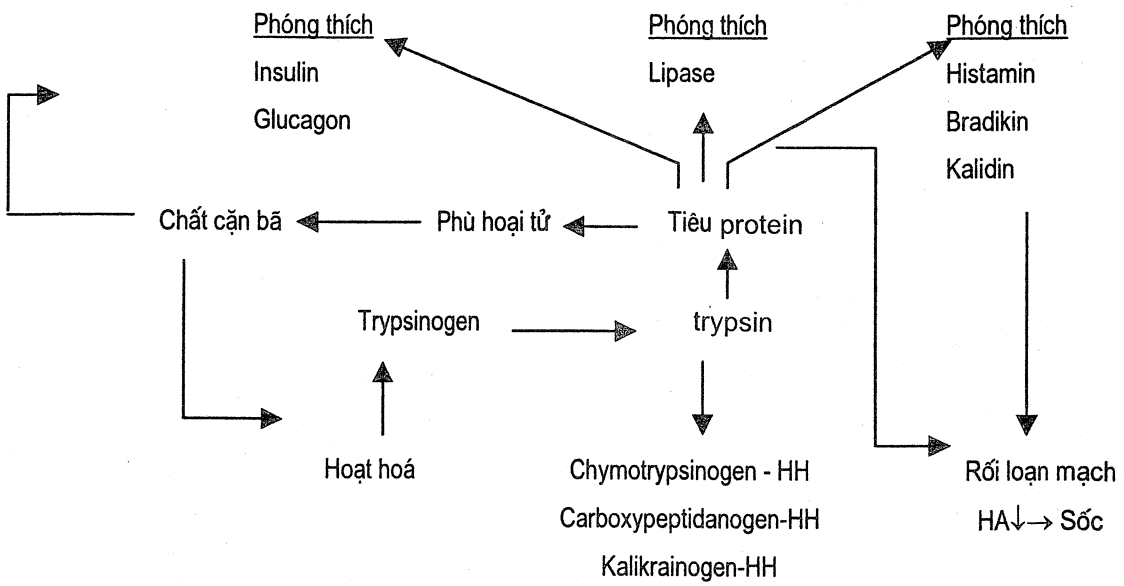
- Thường gặp trong viêm tụy mạn tính : gây rối loạn tiêu hoá (trong phân còn nguyên hạt bột, sợi thịt, hạt mỡ) và gây kích thích ruột (dẫn tới tiêu lỏng, kém hấp thu); nếu kéo dài làm suy dinh dưỡng. Có thể có cả những rối loạn do thiếu insulin.

- Sỏi và giun gây tắc bóng Vater hay ống Wirsung.

b) Viêm tụy cấp:

Đây là bệnh lý viêm hoại tử rất cấp diễn, gây đau đớn dữ dội, dẫn đến sốc nặng, tỷ lệ tử vong cao. Viêm tụy cấp thường xảy ra ở người béo sau một bữa ăn quá nhiều mỡ và protein. Các nhà nghiên cứu cho rằng tình trạng trên khiến lượng dịch tụy tiết ra nhiều làm tăng áp lực trong ống dẫn tụy gây ứ tắc, dịch tụy có điều kiện trộn lẫn dịch mật và do vậy các tiền enzym bị hoạt hoá làm tiêu hủy mô tụy. Enzym tụy do sự hủy hoại mô tụy còn thoát khỏi tụy ra ổ bụng gây tình trạng hủy hoại quanh tụy, giải phóng các hoạt chất gây rối loạn huyết động học tại chỗ và toàn thân, dẫn đến sốc.

http://tieulun.hopto.org



Sơ đồ bệnh sinh viêm tụy cấp

3.1.3. Hội chứng tiêu lỏng

Hàng ngày ống tiêu hoá nhận hàng chục lít chất lỏng (từ thức ăn và các dịch tiêu hóa) nhưng ruột đã hấp thu rất triệt để khiến trong phân chỉ còn khoảng 100 ml nước và tạo thành khuôn. Tiêu lỏng là tình trạng phân chứa nhiều nước. Phân ở dạng nhão (không thành khuôn) hay dạng lỏng tùy tỷ lệ nước trong phân. Còn chia ra :

Tiêu lỏng cấp : nếu đại tiện nhiều lần liên tiếp trong thời gian ngắn, khiến cơ thể mất nhiều nước theo phân.

Tiêu lỏng mạn : phân nhão kéo dài trong nhiều tuần, nhiều tháng; không mất nước mà hậu quả chủ yếu là kém dinh dưỡng do giảm hấp thu.

a) Nguyên nhân:

- Tổn thương thực thể ở tế bào niêm mạc ruột, như :

+ Viêm : do ký sinh vật, vi khuẩn và độc tố của chúng; mất cân bằng vi khuẩn thường trú tại ruột (một số vi khuẩn ruột già lên sống ở ruột non)...

+ Độc chất (vào hoặc thải bằng đường tiêu hoá); dị ứng tại ruột.

- Thiếu dịch và enzym tiêu hoá : thiếu acid (trong vô toan dạ dày); thiếu enzym tụy (do viêm tụy mạn, tắc ống tụy); thiếu muối mật (do suy gan, tắc mật); thiếu dịch ruột (do viêm teo ruột, cắt đoạn ruột dài); thiếu bẩm sinh một số enzym tiêu hoá (ít gặp)...

- U ruột : u manh tràng; ung thư dạng carcinoide;

- Bệnh lý ngoài ruột : viêm phúc mạc, viêm ruột thừa.

http://tieulun.hopto.org

b) Cơ chế bệnh sinh tiêu lỏng

Các nguyên nhân nói trên gây tiêu lỏng theo các cơ chế sau :

- *Cơ chế tăng tiết dịch* : cơ chế này hay gặp trong *viêm ruột*; nước từ niêm mạc ruột tiết ra có thể gấp hàng chục lần mức bình thường; nhất là trong viêm cấp do ngộ độc (độc tố vi khuẩn : tả, virus, thức ăn ôi thiu; độc chất hoá học : arsenic, nấm độc): gây mất nước cấp diễn (xem thêm : Rối loạn cân bằng nước - điện giải). Trong viêm mạn, viêm do amip, do giun sán... cơ chế này kém quan trọng (phân nhão, nhiều nhầy).

- *Cơ chế tăng co bóp* : làm thức ăn qua ruột nhanh khi chưa kịp tiêu hoá và hấp thu đầy đủ. Dấu hiệu đặc trưng: "sôi bụng", phân "sống", lổn nhổn; có khi được người bệnh mô tả là "ăn gì, đi ngoài ra thứ đó". Cơ chế này cũng gặp ở một số viêm ruột và nhiễm khuẩn ruột; hoặc trong vô toan dạ dày (làm thức ăn xuống ruột quá nhanh); rối loạn vi khuẩn chí ở ruột; và trong u ruột : nhất là loại u carcinoid (tiết ra serotonin gây co cơ trơn ở ruột). Một số thuốc tẩy cũng tác dụng theo cơ chế này (dầu thầu dầu, dầu parafin).

- *Cơ chế giảm hấp thu* : khiến lượng nước thải theo phân tăng lên. Gặp trong các viêm ruột khác nhau; trong cắt đoạn ruột (nếu đoạn cắt đủ dài) hoặc trong rối loạn phân bố vi khuẩn. Cơ chế này còn gặp do thuốc tẩy, loại gây tăng áp lực thẩm thấu trong lòng ruột (SO_4Mg).

Như vậy, một bệnh có thể có nhiều cơ chế gây tiêu lỏng. Trong viêm ruột cấp do ngộ độc ta thấy cả 3 cơ chế đều có mặt và đều quan trọng.

c) Hậu quả

- *Tiêu lỏng cấp* : hậu quả biểu hiện bằng hai hội chứng lớn :

(1) Rối loạn huyết động học (máu cô đặc và giảm khối lượng tuần hoàn gây tụt huyết áp và tạo thêm gánh nặng cho tim : dẫn đến suy tuần hoàn)

(2) Nhiễm độc và nhiễm acid (do mất dự trữ kiềm theo phân, tế bào chuyển hoá yếm khí, đồng thời thận ngừng đào thải nước tiểu). Nếu không được loại trừ kịp thời, hai hội chứng sẽ đan xen và hỗ trợ nhau tạo thành vòng bệnh lý tự duy trì.

- *Tiêu lỏng mạn* : giảm khả năng tiêu hoá và hấp thu ở ruột, có thể dẫn đến thiếu protein, vitamin, thiếu Fe, thiếu Ca^+ (thiếu máu, suy dinh dưỡng, còi xương).

3.1.4. Hội chứng ruột (dễ) kích ứng

Là rối loạn chức năng mạn tính ở ruột mà không có tổn thương thực thể. Ở các nước, nó chiếm gần nửa số trường hợp tới khám chuyên khoa tiêu hoá và đa số là nữ, với các triệu chứng :

(1) Cảm giác khó chịu dai dẳng ở vùng bụng (tái phát ít nhất sau 3 tháng), tạm giảm sau khi đại tiện

(2) Có ít nhất 2 trong 5 dấu hiệu sau : thay đổi số lần đại tiện/ngày (hoặc trên 3 lần/ngày, hoặc dưới 3 lần/tuần), phân không thành khuôn, nhão hoặc vón cục; thay

http://tieulun.hopto.org

đổi khi tống phân (khẩn, khó, hoặc cảm giác chưa hết phân), phân có nhầy nhớt, chướng bụng.

Bệnh nguyên và bệnh sinh chưa hoàn toàn sáng tỏ, kể cả giả thuyết trước đây cho rằng chế độ ăn không đủ chất xơ.

Hiện nay thấy những yếu tố sau đây có vai trò trong bệnh sinh :

- 80% bệnh nhân có vấn đề tâm lý (lo, buồn bực, trầm cảm, căng thẳng...);

- Đo được sự mất thăng bằng thần kinh thực vật tại chỗ (cường giac cảm ở người phân nhão; cường phó giao cảm ở bệnh nhân táo);

- Đo đạc, thấy tăng độ nhạy của các thụ quan hoá học (ở niêm mạc ruột), thụ quan cơ học (ở cơ trơn ruột) và thụ quan cảm giác (ở mạc treo) so với độ nhậy ở người bình thường. Ví dụ, khi đưa một bóng vào trực tràng và bơm lên thì bệnh nhân cảm nhận rất rõ (căng, tức, mót đại tiện...) khi áp lực còn rất thấp (so với chứng); đặt bóng ở ruột non đã gây cảm giác đau lan tỏa ngay khi áp lực thấp (bằng 1/4 ở nhóm chứng). Trong nhiều trường hợp, còn thấy phản ứng quá nhậy của ruột trước các stress.

- Một số trường hợp có sự không dung nạp bẩm sinh một số thức ăn

- Cuối cùng, có ý kiến cho rằng hội chứng liên quan với những viêm nhiễm tiêu hoá trong tiền sử.

3.1.5. Hội chứng tắc ruột

Đó là tình trạng một đoạn ruột mất lưu thông, khiến phía trên bị căng dãn do ứ trệ thức ăn và chất dịch.

- *Nguyên nhân* : gồm tắc *cơ học* (thắt, xoắn, lồng, thoát vị, búi giun, u, dây chằng, sẹo) và tắc *chức năng* (liệt ruột, cường phó giao cảm).

- *Diễn biến* : ban đầu, đoạn ruột trên chỗ tắc tăng co bóp biểu hiện bằng dấu hiệu "rắn bò" và từng cơn đau quặn dữ dội, trong khi đoạn dưới giảm co bóp; sau đó ruột chướng hơi do nuốt khí và nhất là do sự lên men của vi khuẩn (thức ăn không tiêu hoá mà chuyển sang thối rữa, sinh nhiều chất độc); cuối cùng là liệt ruột (sau quá trình co bóp kéo dài) và sốc (hậu quả tổng hợp của đau đớn, mất nước và nhiễm độc).

- *Hậu quả tắc ruột*. Tùy vị trí tắc ở cao hay thấp.

+ Tắc ở cao : biểu hiện nổi bật là mất nước do nôn. Nếu tắc môn vị bệnh nhân nôn rất nhiều, do vậy mất acid dịch vị (nhiễm kiềm).

+ Tắc ở tá tràng : nôn ra dịch ruột (kiềm), dẫn đến mất nước kèm nhiễm acid.

+ Tắc ở thấp : biểu hiện nhiễm độc sớm hơn và nặng hơn so với biểu hiện mất nước thấy nhiễm độc mạnh hơn.

http://tieulun.hopto.org

3.1.6. Táo bón

Đó là tình trạng khó hoặc không đại tiện được do khối phân trở thành rắn chắc, nằm lưu trong đại tràng lâu hơn bình thường.

Thành phần chủ yếu của phân là chất xơ trong thức ăn, xác vi khuẩn và nước. Trong đại tràng, phân tiếp tục trở thành đặc hơn do nước từ phân tiếp tục được hấp thu. Do vậy, nếu càng tồn tại lâu trong đại tràng thì khối phân càng cứng chắc. Cảm thụ quan cơ học ở trực tràng giúp ta có cảm giác mót đại tiện, tuy nhiên, nếu khối phân lớn và rắn nằm lâu ở đây sẽ làm độ nhạy của cảm thụ quan giảm đi, cảm giác mót đại tiện chỉ xuất hiện khi khối phân đã trở thành quá lớn và quá rắn để qua được hậu môn.

Cơ chế và nguyên nhân

(1) Tắc nghẽn cơ học ở đại tràng, ruột xichma hoặc trực tràng, khiến phân nằm lâu trong đại tràng. Gặp trong các trường hợp u, sẹo, co thắt kéo dài (cường phế vị) ở đại tràng và dưới đó (cả hậu môn).

(2) Giảm trương lực ruột già, do vậy giảm co bóp đẩy phân đi tiếp. Gặp ở một số người béo, tuổi già, sống quá tĩnh tại... Những người do nghề nghiệp phải ngồi lâu một chỗ (vi tính, thợ may...) cũng bị táo một phần do cơ chế này.

(3) Thói quen nhịn đại tiện: cũng hay liên quan nghề nghiệp (ngồi lâu). Lâu ngày, cảm thụ quan cơ học ở trực tràng giảm tính cảm thụ khiến bệnh nhân mất cảm giác mót đại tiện mặc dù khối phân đã rất lớn.

thích trực tràng gây cảm giác mót đại tiện; do vậy nước trong phân kịp bị hấp thu đến cạn kiệt. Chế độ ăn ít rau, nhiều thịt, nhiều đường thường dẫn đến táo bón. Các loại thuốc chống tiêu lỏng theo cơ chế giúp hấp thu nước nếu bị lạm dụng kéo dài cũng dẫn đến táo

- *Hậu quả :*

Bệnh nhân khắc phục táo bón bằng cố rặn đại tiện sẽ dẫn đến phồng tĩnh mạch quanh hậu môn và trực tràng (gọi là trĩ). Có thể thiếu máu do mất máu; Còn có thể nhiễm khuẩn tại chỗ hay toàn thân từ các búi trĩ bị vỡ. Một số người thay đổi tính tình (dễ cáu gắt, đau buồn) do táo và trĩ. Một biến chứng khác là sa trực tràng và nứt hậu môn

- *Chữa và phòng*: giải quyết căn nguyên, tạo thói quen đại tiện đúng giờ và hàng ngày; chế độ ăn nhiều xơ, vận động thân thể xen kẽ nếu phải ngồi lâu.

3.2. RỐI LOẠN HẤP THU TẠI RUỘT. THIỂU NĂNG TIÊU HOÁ

3.2.1. Đại cương

Hấp thu xảy ra chủ yếu ở ruột; còn các đoạn khác không đáng kể.

- *Miệng* : hấp thu rất ít một số chất (morphin, adrenanin, steroid...).

- *Thực quản :* không có sự hấp thu.

http://tieulun.hopto.org

- *Dạ dày* : hấp thu hạn chế (nước, muối, rượu và một số đường đơn...).

- *Ruột non:* Nơi có quá trình hấp thu mạnh nhất : nước, các chất hoà tan, acid amin và dipeptid, acid béo, monoglyxerid, monosaccarid (glucoza, fructoza ...), triglycerid ở dạng nhũ tương...

- *Ruột già* : chủ yếu hấp thu nước và một số sản phẩm chuyển hóa của vi khuẩn, NH_3, indol, scatol, vitamin K.

Hấp thu là chức năng quan trọng nhất của ruột và cũng là của toàn bộ hệ tiêu hoá. Đó là mục đích cuối cùng của tiêu hoá nói chung. Để hấp thu tốt, cần có sự hoàn thành các chức năng khác, như co bóp, tiết dịch. Các điều kiện để hấp thu gồm:

(1) Thức ăn phải được biến hoá đầy đủ thành dạng có thể hấp thu được; điều này phụ thuộc vào chất lượng dịch tiêu hoá (kể từ nước bọt, dịch từ dạ dày) và thời gian tồn lưu của thức ăn trong ruột non (phụ thuộc vào sự co bóp ở ruột)

(2) Niêm mạc hấp thu phải toàn vẹn, đủ rộng và được cấp máu đầy đủ; (3) tình trạng toàn thân liên quan tới tiêu hoá phải được đảm bảo.

Do vậy khả năng hấp thu nói lên chức năng chung của ruột và *hội chứng kém hấp thu* được coi như tình trạng thiểu năng tiêu hoá.

3.2.2. Bệnh nguyên và bệnh sinh rối loạn hấp thu

Kém hấp thu chỉ đưa đến hậu quả rõ ràng nếu xảy ra trong thời gian dài liên tục hoặc lặp đi lặp lại (mạn tính). Có thể chia thành hai nhóm lớn :

- Nguyên nhân *tại ống tiêu hoá*; gồm:

+ Nguyên nhân tại ruột

+ Nguyên nhân ngoài ruột (dạ dày, gan mật, tụy...)

- Nguyên nhân *ngoài tiêu hoá.*

- Rối loạn tại ruột đưa đến kém hấp thu gồm :

+ *Nhiễm khuẩn* : gây viêm ruột mạn tính, kể cả rối loạn vi khuẩn chí ở ruột và sự có mặt ký sinh trùng ở đây;

+ *Nhiễm độc tiêu hoá* : các chất độc trực tiếp lên niêm mạc tiêu hoá như rượu (nếu ngộ độc mạn tính), các thuốc tẩy (nếu lạm dụng), thuốc chữa lao PAS; một số chất độc khác đào thải bằng đường tiêu hoá cũng làm giảm hấp thu vì gây tăng đào thải nước ở niêm mạc tiêu hoá.

+ *Giảm tiết enzym tiêu hoá.* Các chất độc nói trên làm teo niêm mạc tiêu hoá, hoặc ức chế tiết enzym tiêu hoá. Ngoài ra, còn một số bệnh thiếu bẩm sinh một hay vài enzym tiêu hoá: thiếu polypeptidase làm ruột không tiêu hoá và hấp thu được gluten (tiêu lỏng khi ăn bánh mì và sữa); thiếu lactase sẽ không tiêu hoá và hấp thu được lactose (ở sữa) còn thiếu disaccharidase sẽ không tiêu hoá và hấp thu được disaccharid...

http://tieulun.hopto.org

+ *Giảm diện hấp thu* : bình thường diên tích ruột non khoảng 200 m^2, trong đó 1/3 đầu chủ yếu có vai trò tiết dịch, 1/3 giữa chủ yếu có vai trò tiêu hoá và 1/3 cuối chủ yếu có vai trò hấp thu. Tuy nhiên, giảm diện tích ruột non bất cứ đoạn nào cũng dẫn đến giảm hấp thu vì 3 chức năng trên rất liên quan nhau. Giảm diện tích hấp thu có thể gặp khi bị cắt bỏ một đoạn dài ruột non, ví dụ khi mất 1/3 diện tích trở lên; ngoài ra còn do rối loạn tuần hoàn tại ruột (tắc tuần hoàn cửa, tắc tuần hoàn mạc treo, suy tim, tăng áp lực tĩnh mạch cửa...).

- *Rối loạn tiêu hoá ngoài ruột đưa đến giảm hấp thu gồm*

+ *Bệnh dạ dày* : viêm, loét, vô toan, ung thư, cắt đoạn... đều ít nhiều làm giảm hấp thu ở ruột. Cơ chế : chúng trực tiếp hay gián tiếp ảnh hưởng xấu tới co bóp và tiết dịch ở ruột. Hội chứng Zollinger-Ellisson cũng đưa đến giảm hấp thu vì tăng acid làm thức ăn chậm xuống ruột và gây dị sản ở ruột, đồng thời gastrin làm ruột tăng co bóp.

+ *Suy gan* (gây thiếu muối mật để hấp thu lipid), *suy tụy* đều làm giảm hấp thu vì ống tiêu hoá thiếu một nguồn enzym quan trọng.

+ *Một số bệnh nội tiết* : suy cận giáp, suy thượng thận đưa đến giảm calci-huyết gây tăng co bóp ruột.

3.2.3. Hậu quả của giảm hấp thu

Tùy mức độ thiếu chất và thiếu chất gì

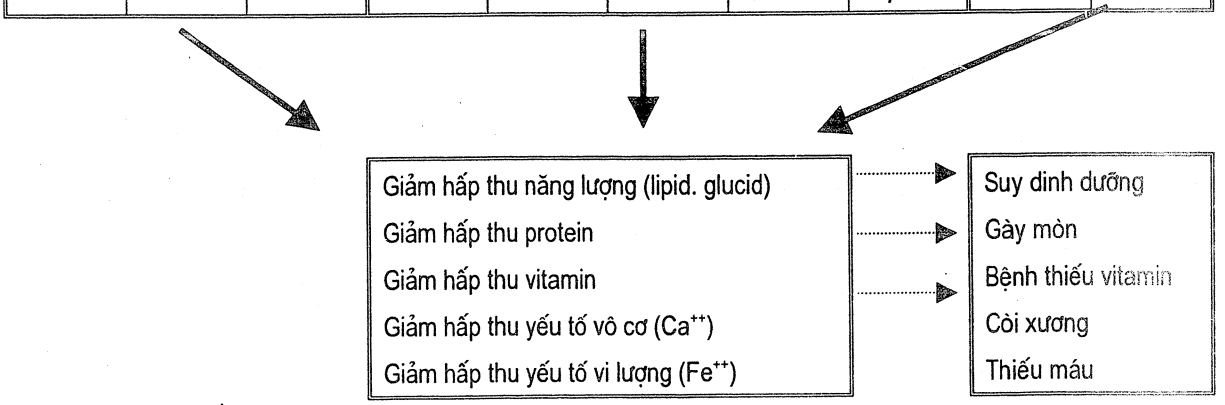
- Có thể đưa đến suy dinh dưỡng nếu thiếu calo (lipid, glucid) và protein.

- Có thể thiếu một vài hay nhiều vitamin và yếu tố vi lượng, kết hợp suy dinh dưỡng hay độc lập. Và tùy thuộc thiếu chất gì mà triệu chứng bệnh lý được biểu hiện đặc trưng.

Xem thêm : Sinh lý bệnh trạng thái Đói.

Nguyên nhân, cơ chế rối loạn hấp thu

Nguyên nhân tiêu hoá (ngoài ruột)			**Nguyên nhân tiêu hoá (tại ruột)**					**Nguyên nhân ngoài tiêu hoá**	
Cắt đoạn dạ dày	Vô toan dạ dày	Bệnh gan mật, tụy	*Vi khuẩn đường ruột*	*Giảm diện tích hấp thu*	*Nhiễm độc tiêu hoá*	*Thiếu enzym tiêu hoá*	*Rối loạn tuần hoàn tại ruột*	Thiểu năng nội tiết	H.chứng Zollinger -Ellisson



http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG GAN

Mục tiêu

1. *Giải thích cơ chế rối loạn chức phận gan về chuyển hoá prottd, lipid, glucid và muối nước.*
2. *Giải thích cơ chế rối loạn chức phận chống độc của gan.*
3. *Trình bày rối loạn chức phận cấu tạo và bài tiết mật của gan.*
4. *Phân tích rối loạn tuần hoàn và chức phận tạo máu của gan.*
5. *Trình bày nguyên nhân và biểu hiện suy gan cấp và mạn*

1. ĐẠI CƯƠNG

Gan là một cơ quan lớn nhất trong cơ thể, đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng và phức tạp. Gan đứng ở vị trí cửa ngõ, nối liền ống tiêu hoá với toàn bộ cơ thể. Gan tích luỹ và chuyển hoá hầu hết các chất được hấp thu ở ruột vào và cung cấp những chất cần thiết cho cơ thể. Các chức năng của gan được thực hiện nhờ hai loại tế bào (tế bào nhu mô gan và tế bào Kupffer thuộc hệ thống liên võng nội mạc) và nhờ có một lượng máu qua gan rất lớn (mỗi phút gan nhận 1500 ml máu). Các chức năng của gan có mối liên quan với nhau rất chặt chẽ, rối loạn chức năng này kéo theo rối loạn chức năng khác làm cho hình ảnh bệnh lý thêm phức tạp. Khả năng hoạt động bù và tái sinh của các tế bào gan rất mạnh. Mặc dù hiện nay có nhiều kỹ thuật và phương tiện xét nghiệm hiện đại có thể chẩn đoán các bệnh gan ở giai đoạn rất sớm song cũng còn nhiều bệnh ở gan đòi hỏi phải có sự phối hợp giữa các xét nghiệm và các dấu hiệu lâm sàng.

2. NGUYÊN NHÂN GÂY RỐI LOẠN CHỨC NĂNG GAN

Do gan ở vị trí cửa ngõ của cơ thể nên các yếu tố gây bệnh và đường xâm nhập của các yếu tố đó vào cơ thể rất dễ dàng.

2.1. CÁC YẾU TỐ GÂY BỆNH

2.1.1. Yếu tố bên ngoài

- Nhiễm khuẩn (vi rút, vi khuẩn, ký sinh trùng), độc tố tác động trực tiếp trên nhu mô gan và gián tiếp khi tình trạng nhiễm khuẩn gây suy sụp toàn thân trong đó có gan.

- Nhiễm vi rút ở gan bao gồm vi rút Epstein Barr (MI = Mononucleous infection) gây viêm gan nhẹ ở phase cấp, nhiễm vi rút Herpes hoặc Cytomegalo ở trẻ sơ sinh hoặc ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và đặc biệt là nhiễm vi rút viêm gan

http://tieulun.hopto.org

(HAV, HBV, HCV, HDV, HEV và HGV) gây tổn thương gan và để lại hậu quả rất nặng, nhất là viêm gan do HBV và HCV. Tùy theo mức độ nhiễm và phản ứng miễn dịch của cơ thể mà viêm gan do vi rút có thể cấp tính gây hoại tử lan tràn nhu mô gan hoặc gây viêm gan mạn tính rồi chuyển thành xơ gan. Bệnh nhân viêm gan do HBV cũng như do HCV có nguy cơ dẫn đến ung thư.

- Việt Nam là một trong những nước nằm trong vùng dịch viêm gan do vi rút lưu hành cao. Tỷ lệ người lành mang HBsAg là 15 –20%.

Nhiễm khuẩn : Các loại vi khuẩn có thể gây viêm gan mạn tính và dẫn đến xơ gan là coli và lao.

Nhiễm ký sinh trùng : Các loại ký sinh trùng có thể gây xơ gan là ký sinh trùng sốt rét, sán lá gan và giun. Ký sinh trùng sốt rét gây vỡ hồng cầu, nếu quá nhiều sắt sẽ tích đọng lại ở gan hoặc do phản ứng miễn dịch đối với ký sinh trùng sốt rét. Sán lá gan và giun tạo thành kén làm tắc tĩnh mạch trên gan gây xơ hoá và tiến triển thành xơ gan.

- Nhiễm độc : Nhiễm độc cấp tính hay mạn tính đều có thể gây tổn thương tổ chức nhu mô gan.

Nhiễm độc cấp tính như nhiễm độc chì, đồng, clorofoc, tetraclorua cacbon, phospho. Nếu bị nhiễm độc nặng có thể gây hoại tử nhu mô gan và gây tử vong, nếu bị nhẹ gan có thể phục hồi hoàn toàn song nếu bị nhẹ mà kéo dài có thể dẫn đến xơ gan.

Nhiễm độc mạn tính như nhiễm độc rượu ít một làm tổn thương trực tiếp lên các tiểu bào quạn dạng ống, ty lạp thể, màng bào tương và làm thay đổi các protein của gan hoặc chất độc hoạt động như một hapten kết hợp với protein của gan tạo thành tự kháng nguyên, gây nên viêm gan tự miễn, gặp nhiều ở người có HLA-B8 hoặc HLA-DRw_3, trong huyết thanh của họ có các tự kháng thể kháng nhân, kháng cơ trơn, kháng ty lạp thể. Các lympho bào ở bệnh nhân viêm gan do rượu này có thể gây độc trực tiếp cho tế bào nhu mô gan. Các acetaldehyde, chất chuyển hoá của rượu không ngừng là chất độc với các enzym của gan mà còn có vai trò kích thích sinh kháng thể chống kháng nguyên của màng tế bào gan.

2.1.2. Yếu tố bên trong

- Ứ mật :

Tổn thương gan do ứ mật có thể tiên phát hoặc thứ phát :

+ Ứ mật tiên phát thường phối hợp với các bệnh tự miễn khác, trong huyết thanh xuất hiện kháng thể tự miễn, biểu mô của các đường mật nhỏ bị tổn thương, xơ hoá phát triển ở khoảng cửa lan vào tiểu thùy gan và một số tế bào gan bị hoại tử gây nên ứ mật trong tế bào gan. Hiện tượng xơ hoá phát triển tăng dần ở khoảng cửa và rìa khoảng cửa, cuối cùng là xơ gan hình thành.

http://tieulun.hopto.org

+ Ứ mật thứ phát thường do ứ mật lâu ngày bởi sỏi mật, viêm xơ đường mật làm cho đường mật giãn rộng, kết hợp với nhiễm khuẩn đường mật, ứ mật trong tế bào gan gây phá hủy tế bào dẫn đến xơ hoá và lâu dần dẫn đến xơ gan.

- Ứ trệ tuần hoàn :

Tắc tĩnh mạch trên gan do sự chèn ép từ bên ngoài của các khối u ác tính, áp xe gan do amíp, ổ tụ máu, các kén giun hoặc sán gây nên hội chứng Budd- Chiari. Các tế bào gan chủ yếu ở trung tâm tiểu thùy bị hoại tử do thiếu oxy vì xoang gan giãn, lụt máu, cuối cùng là xơ hoá và xơ gan.

Tắc tĩnh mạch gan do hậu quả của điều trị các thuốc chống ung thư, thuốc giảm miễn dịch hoặc sau tia xạ. Các tổn thương nhu mô gan và tiến triển thành xơ gan tương tự như hội chứng Budd-Chiari.

Do tim : Viêm ngoại tâm mạc co thắt dày dính, suy tim phải, những bệnh phổi mạn tính (hen, xơ phổi, giãn phế quản...) sẽ gây nên thiếu oxy do ứ máu kéo dài ở gan và dẫn đến xơ gan.

Trong thực nghiệm người ta có thể gây ứ máu hoặc gây sung huyết tại gan bằng cách làm hẹp tĩnh mạch chủ dưới. Gan sẽ to ra, xuất huyết dưới vỏ gan và tổn thương các tế bào gan ở trung tâm tiểu thùy của gan.

- Rối loạn chuyển hoá :

Gan là kho dự trữ của nhiều chất, đồng thời là nơi chuyển hoá các chất diễn ra rất mạnh. Các phản ứng chuyển hoá ở gan nhờ hệ thống enzym nội bào. Rối loạn chức phận chuyển hoá của gan có thể do thiếu hoặc thừa enzym hoặc các chất chuyển hoá. Ví dụ :

Bệnh Vol Gierke do thiếu G.6 Phosphatase nên glycogen bị tích lại trong gan, làm chương to các tế bào gan, gây nên rối loạn chức năng của gan.

Nhiễm mỡ gan do thiếu chất hướng mỡ như methyonin, cholin (nguyên liệu tạo ra phospholipid vận chuyển mỡ ra khỏi gan) gây rối loạn chuyển hoá mỡ đưa đến xơ gan.

Xơ gan do nhiễm sắt: bệnh do di truyền gien lặn ở nhiễm sắc thể thường, gây rối loạn chuyển hoá sắt, các sản phẩm như hemosiderin và hemofuschin tích đọng lại nhiều trong cơ thể và trong gan, gây ra hiện tượng xơ hoá và cuối cùng là xơ gan.

Bệnh Wilson do rối loạn chuyển hoá đồng (Cu), bệnh do di truyền gien lặn ở nhiễm sắc thể thường, làm giảm khả năng bài tiết đồng vào đường mật hoặc do cấu tạo bất thường của chất chuyển đồng ra khỏi màng tế bào. Hậu quả là giảm tổng hợp xeruloplasmin. Vì vậy đồng không kết hợp được với xeruloplasmin để bài tiết vào huyết tương. Đồng sẽ lắng đọng ở trong gan gây xơ gan và lắng đọng ở các nhân xám gây nên các triệu chứng về thần kinh.

2.2. ĐƯỜNG XÂM NHẬP CỦA CÁC YẾU TỐ GÂY BỆNH

Các yếu tố gây bệnh có thể xâm nhập vào gan bằng nhiều đường :

2.2.1. Đường tĩnh mạch cửa

Yếu tố gây bệnh từ ống tiêu hoá (vi khuẩn, chất độc từ thức ăn). Đường này là đường chính và quan trọng nhất. Ví dụ viêm gan do trực khuẩn coli, thoái hoá mỡ gan do ngộ độc phospho, rượu ...

http://tieulun.hopto.org

2.2.2. Đường ống dẫn mật

Viêm ống dẫn mật do vi khuẩn dẫn đến rối loạn chức năng gan và xơ gan. Ký sinh trùng như giun, sán cũng theo đường này lên gan gây tắc mật cấp tính hoặc tạo thành kén, ổ áp xe chèn ép tĩnh mạch trên gan, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy gây ứ máu ở gan đưa đến thiếu oxy và xơ gan.

2.2.3. Đường tuần hoàn máu

Các vi khuẩn và vi rút theo đường tuần hoàn máu tới gan như lao, nhiễm khuẩn huyết, viêm gan do vi rút B ... Ngộ độc thuốc mê như clorofoc ... cũng theo đường này tới gan và gây thoái hoá mỡ gan.

2.2.4. Đường bạch huyết

Các yếu tố gây bệnh từ ống tiêu hoá theo đường bạch huyết tới gan như amip gây túi mủ ở gan.

3. RỐI LOẠN CHỨC PHẬN CỦA GAN

3.1. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ DO BỆNH GAN

Mọi chức năng chuyển hoá đều được thực hiện bởi tế bào nhu mô, nhờ một hệ thống enzym rất phong phú có trong tế bào này.

3.1.1. Rối loạn chuyển hoá protid

- Giảm khả năng tổng hợp protid: Một số bệnh gan gây hậu quả giảm tổng hợp protid, trước nhất là albumin (95% albumin huyết tương do gan sản xuất), globulin huyết tương không giảm nên tỷ lệ A/G hạ thấp hay đảo ngược (bình thường tỷ lệ này bằng 1,2 – 1,5), làm thay đổi cân bằng keo loại của huyết tương nên huyết tương dễ bị kết tủa bởi các muối kim loại nặng là cơ sở của những xét nghiệm lên bông và kết tủa dùng để thăm dò chức phận chuyển hoá protid của gan (xem chương rối loạn chuyển hoá protid)

Giảm tổng hợp các protid tham gia phản ứng gây đông máu như các yếu tố đông máu II, VII, IX, X, các yếu tố chống chảy máu A, B, C, phức hợp prothrombin, fibrinogen. Do đó bệnh nhân suy gan dễ bị xuất huyết dưới da và chảy máu.

- Giảm khả năng phân hủy protid (polypeptid, diamin) từ ống tiêu hoá vào chúng không bị cản lại mà vào trong máu gây nên hội chứng màng não, thường thấy ở những bệnh nhân hôn mê do suy gan, gây tình trạng dị ứng với những protid đó như nổi mẩn, ngứa.

3.1.2. Rối loạn chuyển hoá lipid

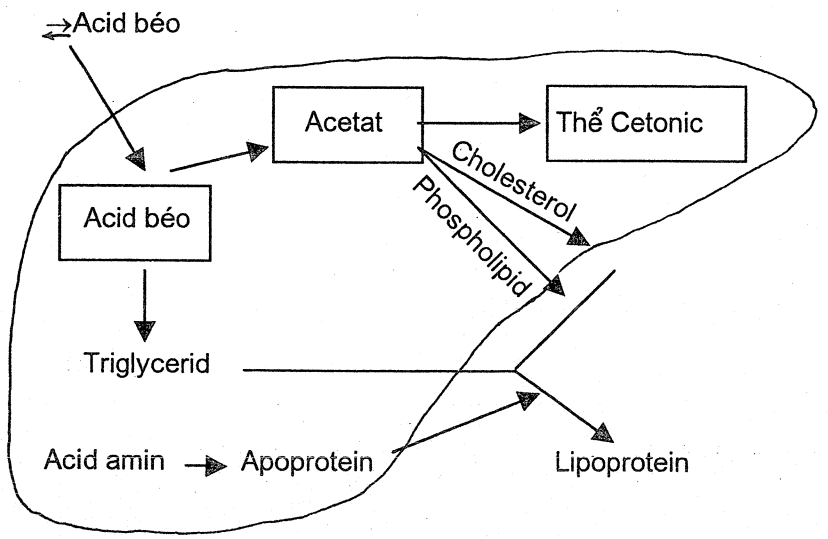
Gan không những giúp cho sự hấp thu mỡ qua ống tiêu hoá nhờ mật của nó bài tiết ra mà còn có nhiệm vụ chuyển hoá những mỡ đã hấp thu đưa tới gan qua đường máu (tĩnh mạch gánh và tuần hoàn chung). Vì vậy khi chức phận chuyển hoá lipid của gan bị rối loạn thì có những biểu hiện sau đây :

http://tieulun.hopto.org

- Lượng mỡ dự trữ trong cơ thể giảm nhanh do giảm hấp thu và giảm tân tạo mỡ từ protid và glucid.

- Mỡ lưu hành trong thành phần các lipoprotein huyết tương cùng với các chất vận chuyển mỡ do tế bào gan tổng hợp và các cholesterol tự do và este hoá cũng giảm.

- Trong tắc mật thì lượng mỡ cũng như cholesterol trong máu đều tăng. Cơ chế là do một phần cholesterol bình thường được đào thải ra ruột qua mật, nay bị giữ lại; một phần nữa là do ứ muối mật trong máu làm cho mỡ dễ tan hơn.



Cơ chế nhiễm mỡ tế bào gan

Acid béo tự do (từ thức ăn, mô mỡ) được tế bào gan thu giữ, biến thành acetat và thể cetonic rồi cholesterol. Nếu thừa, acid béo được ester hoá thành triglycerid, kết hợp với apoprotein (cũng do gan sản xuất) để ra khỏi gan dưới dạng lipoprotein tỉ trọng rất thấp (VLDL).

Tế bào gan nhiễm mỡ do:

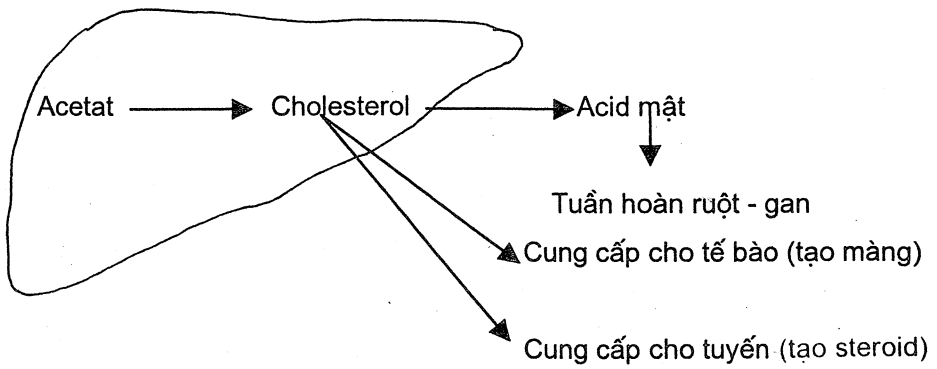
1. Suy, kém sản xuất apoprotein

2. Lượng acid béo thâm nhập gan quá lớn (chế độ ăn, hoặc các thuốc và hoá chất huy động mỡ. Corticoid, rượu, bệnh tiểu đường...)

Hiện nay, người ta đề cập nhiều đến cơ chế ức chế phản hồi trong tuần hoàn gan ruột của acid mật. Bình thường acid mật được tổng hợp từ cholesterol nên khi mật bị tắc, ứ lại và ức chế phản hồi quá trình tổng hợp đó, làm cho cholesterol trong máu tăng, (một chỉ tiêu phân biệt với vàng da do các nguyên nhân khác)

- Giảm hấp thụ các vitamin tan trong mỡ như A, D, E và K vì giảm hấp thu mỡ nói chung. Hậu quả của thiếu các vitamin này như bệnh khô mắt do thiếu vitamin A, chảy máu do thiếu vitamin K, còi xương do thiếu vitamin D...

http://tieulun.hopto.org

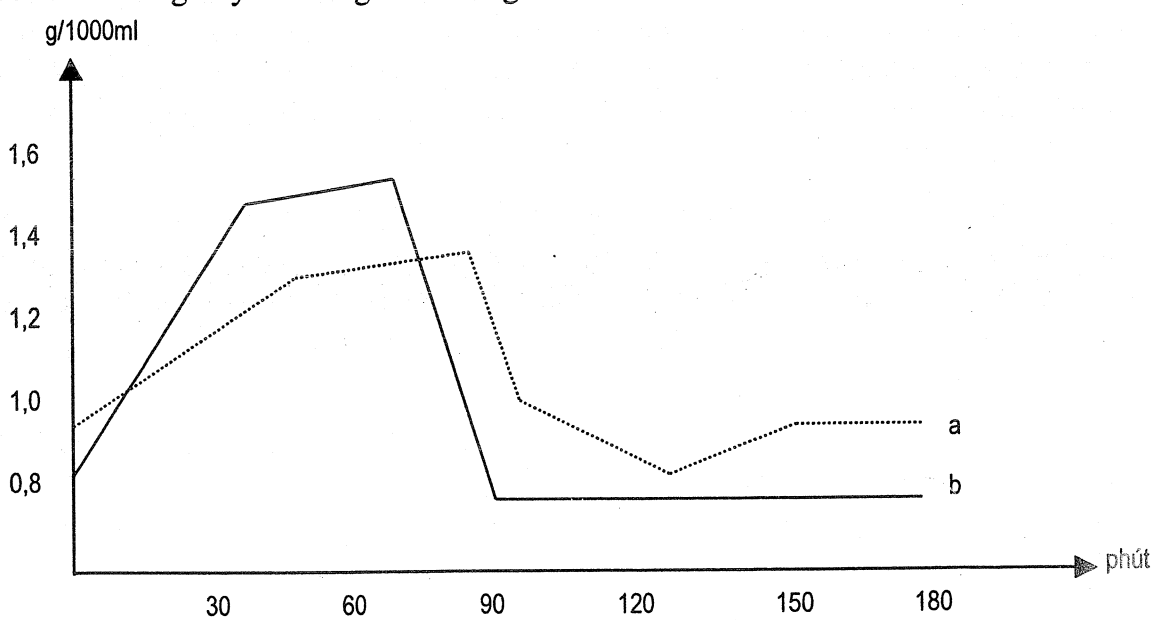


ACETAT ⟶ CHOLESTEROL ⟶ ACID MẬT

Việc sản xuất acid mật từ cholesterol phụ thuộc vào lượng acid mật trong tuần hoàn ruột - gan

3.1.3. Rối loạn chuyển hoá glucid

- Giảm khả năng chuyển đường mới hấp thụ từ ống tiêu hoá và đường thừa thành glycogen dự trữ. Nghiệm pháp tăng glucose máu ở những bệnh nhân này sẽ cho đường biểu diễn tăng vọt rồi nhanh chóng tụt xuống. Nếu tính diện tích hình tam giác biểu diễn đường huyết của bệnh nhân suy gan thì sẽ lớn hơn diện tích tam giác biểu diễn đường huyết của người thường.



Gây tăng glucose máu người bình thường (-----) và người suy gan (——). Theo. J. Moran Camphll

Nghiệm pháp tăng glucose máu không hoàn toàn đặc hiệu cho gan. Vì vậy hiện nay người ta thường sử dụng nghiệm pháp galactose niệu, nghiệm pháp này đặc hiệu với gan do galactose chỉ bị giữ ở gan, không chịu tác dụng của dịch tiêu hoá và

http://tieulun.hopto.org

không có ngưỡng bài tiết ở thận. Sau khi cho bệnh nhân uống hay tiêm galactose, đường này sẽ xuất hiện nhiều hay ít trong nước tiểu tùy thuộc tình trạng bệnh lý của gan.

- Giảm khả năng dự trữ glycogen, người bệnh dễ bị hạ glucose máu xa bữa ăn.

- Tăng các sản phẩm chuyển hoá trung gian của glucid như acid lactic, acid pyruvic. Vì gan thiểu năng nên không sử dụng được vitamin B_1, để hình thành coenzym phospho hoá đưa những sản phẩm trên vào vòng Krebs.

3.1.4. Rối loạn chuyển hoá nước muối

Thể hiện rối loạn chuyển hoá nước muối trong suy gan là phù. Phù do giảm áp lực keo, do tăng áp lực thủy tĩnh (trong trường hợp có tăng áp lực tĩnh mạch cửa) nước bị đẩy ra ngoài lòng mạch và do giảm khả năng phân hủy một số hormon như ADH có tác dụng giữ nước, Aldosteron giữ muối và kéo theo giữ nước.

3.2. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CHỐNG ĐỘC

Chức năng chống độc của gan được thực hiện bằng hai phương thức : Cố định và thải trừ (nhờ các phản ứng hoá học) do tế bào nhu mô gan và tế bào của tổ chức liên võng đảm nhiệm. Các phản ứng hoá học chỉ do tế bào nhu mô gan đảm nhiệm.

Rối loạn chức năng chống độc của gan thể hiện :

- Giảm phân hủy một số hormon : kích tố sinh dục (bệnh nhân suy gan có các triệu chứng teo tinh hoàn, giãn mạch, mất kích dục tính), kích tố vỏ thượng thận (17-hydroxysteroid) bệnh nhân suy gan có hiện tượng ứ muối và ứ nước, hormon chống lợi tiểu của tuyến yên (ADH) bệnh nhân có biểu hiện thiểu niệu ứ nước gian bào gây phù và báng nước.

- Giảm khả năng cố định chất màu : Chất màu lưu hành trong máu nhiều trong một thời gian quy định. Thử nghiệm tiêm chất màu Bengali cho bệnh nhân suy gan, sau thời gian quy định là một giờ hoặc BSP (Bromosunfophtalein) sau 45 phút, chất màu vẫn còn nhiều trong máu. Ngoài khả năng cố định chất màu, gan còn giảm khả năng cố định vi khuẩn khi bị suy.

- Giảm khả năng chuyển chất độc thành chất không độc hoặc kém độc bằng các phản ứng hoá học : oxy hoá như đối với phenylbutazon, hexobarbital. Khử oxy như đối với chloramphenicol. Thủy phân như đối với fethidin. Acetyl hoá như đối với sunphonamit. Liên hợp như đối với bilirubin tự do, amoniac, acid benzoic...

3.3. RỐI LOẠN CHỨC PHẬN CẤU TẠO VÀ BÀI TIẾT MẬT

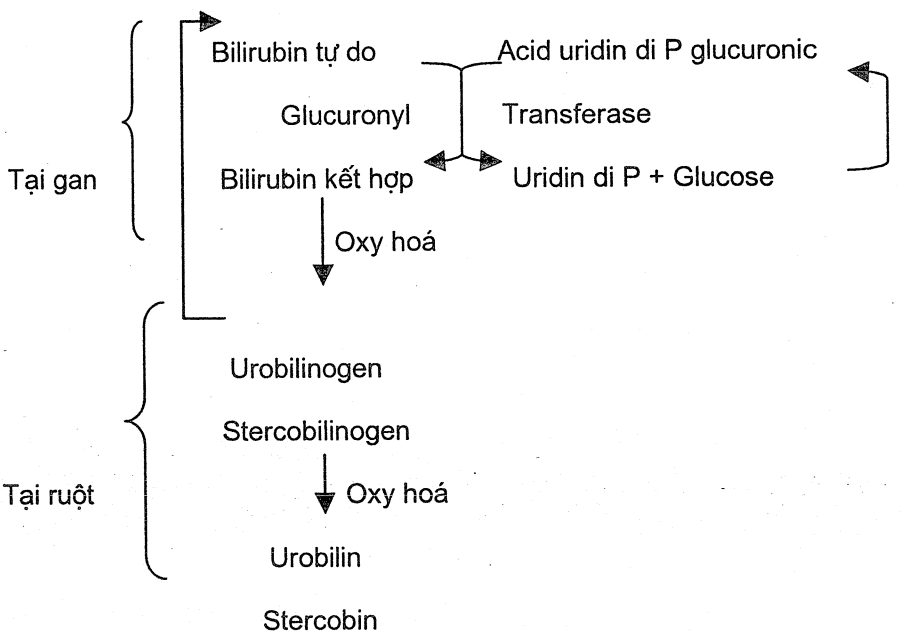
3.3.1. Chuyển hoá sắc tố mật

Sắc tố mật từ nguồn hemoglobin giáng hoá và một phần từ nhân porphyrin đổ vào máu tới gan được chuyển thành bilirubin kết hợp nhờ phản ứng liên hợp với acid

http://tieulun.hopto.org

uridin diphospho-glucoronic với sự tham gia của enzym glucuronyl- transferase. Bilirubin kết hợp được bài tiết ra đường mật.

Ở ruột, bilirubin kết hợp được khử oxy (nhờ vi khuẩn đường ruột) thành urobilinogen và stercobilinogen. Một phần urobilinogen được tái hấp thu về gan, tạo nên chu trình ruột gan của sắc tố mật. Urobilinogen và stercobilinogen ở ruột tiếp tục oxy hoá để thành urobilin và stercobilin rồi đào thải ra phân (mỗi ngày trong phân có chừng 0,1 - 0,2g).



Sơ đồ chuyển hoá sắc tố mật ở gan và ruột

3.3.2. Rối loạn chuyển hoá sắc tố mật

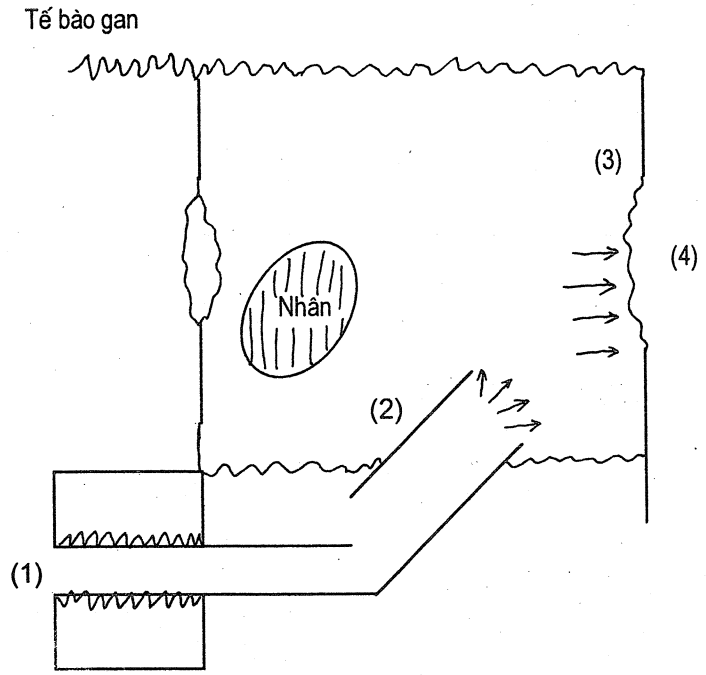
Vàng da là tình trạng bệnh lý xảy ra khi sắc tố mật trong máu cao hơn bình thường và ngấm vào da và niêm mạc.

Có nhiều cách xếp loại vàng da nhưng cách xếp loại theo cơ chế bệnh sinh là hợp lý nhất. Có 4 khâu chuyển vận sắc tố mật từ máu sang ống dẫn mật.

- Vàng da do nguyên nhân trước gan : Là vàng da do tăng dung huyết nên hemoglobin được chuyển thành bilirubin tự do quá nhiều.

Nguyên nhân : Nhiễm khuẩn (liên cầu khuẩn dung huyết, xoắn khuẩn ...), ký sinh trùng (sốt rét), nhiễm độc (phenylhydrazin, sunfamit dinitrophenol...), và do truyền nhầm nhóm máu.

http://tieulun.hopto.org



Những khâu chuyển vận sắc tố mật từ máu sang ống dẫn mật

(1) Vận tải trong máu
(2) Chuyển vận qua màng
(3) Kết hợp tại microsom
(4) Bài tiết ra ngoài

Đặc điểm của loại vàng da này là bilirubin tự do tăng cao trong máu nhưng không có trong nước tiểu vì bilirubin tự do không tan trong nước. Gan bình thường nên tăng cường thực hiện khả năng kết kợp. Vì vậy, bilirubin kết hợp tăng, urobilinogen và tăng stercobilinogen, phân sẫm màu.

- Vàng da do tổn thương gan : Loại vàng da này rất phức tạp có thể chia làm ba nhóm chính :

Nhóm thứ nhất : (do rối loạn khâu 2 của chuyển vận sắc tố mật), do rối loạn vận chuyển bilirubin tự do qua màng tế bào nhu mô gan. Ví dụ : Bệnh vàng da có tính chất di truyền Gilbert.

Nhóm thứ hai : (do rối loạn khâu 3), do rối loạn quá trình chuyển bilirubin tự do thành bilirubin kết hợp. Ví dụ bệnh Crigler Najjara (thiếu enzym transferase) nên bilirubin tự do tăng cao trong máu. Bệnh Dubin Johnson tăng hoạt động của enzym transferase) nên bilirubin kết hợp quá tăng trong máu và trong nước tiểu.

Nhóm thứ ba: Do tổn thương tế bào nhu mô gan và rối loạn bài tiết mật nên trong máu tăng cả bilirubin tự do (tế bào gan bị tổn thương) lẫn bilirubin kết hợp (rối loạn bài tiết mật) nên có vàng da nhưng phân nhạt màu.

Nguyên nhân gây vàng da loại này thường do nhiễm độc (phospho, benzol, iodofoc v.v.), nhiễm khuẩn (virut gây viêm gan, nhiễm khuẩn huyết, giang mai).

- Vàng da do nguyên nhân sau gan: (vàng da do tắc mật) mật không xuống được ruột, vào máu gây vàng da, phân trắng, nước tiểu vàng. Các thành phần khác của mật như: cholesterol, acid mật tăng do ứ mật.

http://tieulun.hopto.org

Nguyên nhân: Cơ học (sỏi ống mật, giun chui ống mật, u đầu tụy, hạch to chèn ép đường dẫn mật v.v.) viêm sẹo, dây chằng, rối loạn thần kinh thực vật gây co thắt cơ oddi.

Đặc điểm: vàng da đậm, phân trắng, nước tiểu vàng, cholesterol, acid mật và bilirubin kết hợp tăng. Nếu tình trạng tắc mật diễn biến lâu ngày, nhu mô gan ngày càng bị hư hại thì khả năng liên hợp của tế bào nhu mô gan để chuyển bilirubin tự do thành bilirubin kết hợp sẽ kém dần. Do đó, bilirubin tự do sẽ tăng chứ không phải bilirubin kết hợp tăng như ở giai đoạn đầu của vàng da, khi chưa có tổn thương tế bào nhu mô gan.

3.4. RỐI LOẠN TUẦN HOÀN VÀ CHỨC PHẬN TẠO MÁU

3.4.1. Đặc điểm tuần hoàn gan

Máu tới gan do hai nguồn cung cấp: động mạch gan là nhánh to nhất trong ba nhánh thân tạng, động mạch tách từ động mạch chủ ngay trước đốt sống 12 ở trên tuyến tụy. Động mạch gan cung cấp cho gan mỗi phút 300ml máu: như vậy tính ra mỗi ngày máu tới gan 400-500 lít. Máu động mạch giàu ôxy, mỗi lít máu động mạch chứa 0,2 lít ôxy, mỗi ngày gan sẽ được hưởng 80 - 90 lít ôxy. Cũng như các cơ quan khác, gan không lấy được 100% ôxy trong máu động mạch mà chỉ lấy được 30 - 40% mà thôi, do đó ít nhất gan mỗi ngày lấy được 30 - 35 lít ôxy, chiếm 1/10 tổng thu nhập ôxy của toàn bộ cơ thể (360 lít), trong khi đó gan chỉ nặng bằng 1/40 trọng lượng cơ thể. Tuy vậy, với số ôxy gọi là nhiều nói trên vẫn hoàn toàn không đủ đáp ứng nhu cầu của gan. Gan còn phải nhờ vào nguồn ôxy khác do tĩnh mạch cửa cung cấp. Tĩnh mạch cửa gồm tĩnh mạch mạc treo tràng trên dẫn máu ở ruột non và nửa phải ruột già; tĩnh mạch lách dẫn máu ở lách và dạ dày; tĩnh mạch mạc treo tràng dưới dẫn máu ở nửa trái ruột già hợp với tĩnh mạch lách thành tĩnh mạch lách mạc treo tràng, thân này cùng với tĩnh mạch mạc treo tràng trên hợp thành tĩnh mạch cửa. Tĩnh mạch cửa cung cấp máu cho gan gấp 4 lần động mạch gan, nghĩa là mỗi ngày cung cấp 1400 - 1600 lít. Vì vậy tổng số máu qua gan mỗi ngày gần 2000 lít.

Máu tĩnh mạch cửa giàu ôxy hơn tĩnh mạch khác, vì tĩnh mạch còn nhiều ôxy thừa và hai tĩnh mạch mạc treo còn nhiều ôxy thừa hơn. Hơn nữa khả năng tận dụng ôxy của gan lại rất tốt nên gan có thể vẫn lấy đủ ôxy cần thiết trong máu tĩnh mạch cửa.

Máu động mạch gan và tĩnh mạch cửa trộn lẫn tại các xoang máu ở kẽ tế bào khi dồn về tĩnh mạch gan và tĩnh mạch trên gan.

Ở súc vật, người ta thấy máu của thùy trái của gan là máu của lách, dạ dày và của tĩnh mạch mạc treo tràng dưới. Còn máu ở thùy phải là từ tĩnh mạch mạc treo tràng trên tức là máu của ruột non và đại tràng phải. Đặc điểm của tuần hoàn này ở người chưa được chứng minh. Nhưng dù sao nó cũng có thể giúp chúng ta giải thích cơ chế lan tràn của một số trường hợp bệnh lý từ ruột tới gan như amip hay gây túi mủ ở thùy gan phải hơn thùy gan trái vì amip hay sống ở manh tràng. Viêm gan hay bắt đầu ở thùy trái có lẽ do máu ở đại tràng xuống có nhiều vi khuẩn và chất độc hơn các đại tràng khác.

http://tieulun.hopto.org

3.4.2. Rối loạn tuần hoàn gan

- Giảm lưu lượng tuần hoàn:

Nguyên nhân gây giảm tuần hoàn tại gan có thể do giảm lưu lượng tuần hoàn chung của toàn thân như sốc, troy tim mạch ... hay do giảm lưu lượng tuần hoàn cục bộ như co thắt động mạch gan, co thắt tĩnh mạch cửa.

Hậu quả của sự giảm lưu lượng tuần hoàn tại gan có thể ảnh hưởng đến tuần hoàn chung, vì gan thiếu ôxy, gan sẽ sản xuất ra VDM (vaso-dilatator material) làm giãn mạch, hạ huyết áp.

- Ứ máu tại gan:

Tất cả các nguyên nhân cản trở máu tuần hoàn về tim phải, đều làm cho ứ máu ở gan, như suy tim phải, viêm ngoại tâm mạc co thắt, bệnh phổi mạn tính, tắc tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch gan do viêm hoặc do chèn ép, đều làm rối loạn chức năng gan.

Hậu quả tùy thuộc vào thời gian ứ máu. Đầu tiên gan có thể to ra. Tình trạng gan lúc này được gọi là gan đàn xếp. Khi máu ứ ở gan lâu ngày, gan sẽ bị thiếu ôxy kéo dài dẫn đến hoại tử tế bào nhu mô gan quanh tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, tổ chức xơ phát triển dẫn đến hình thái bệnh lý gan hạt cau. Cứ như vậy kéo dài gan sẽ bị thoái hoá mỡ, xơ hoá, to, rắn và bờ sắc.

- Tăng áp lực tĩnh mạch cửa:

Gan là một cơ quan trữ máu, điều hoà hoạt động của tim, làm giảm áp lực trong tĩnh mạch chủ dưới mỗi khi áp lực đó lên cao nhưng mao mạch gan lại gây một trở lực lớn cho tuần hoàn gan (áp lực tĩnh mạch cửa bình thường 6 - 10 cm nước) cao hơn áp lực ở tất cả các tĩnh mạch khác. Trong bệnh lý áp lực có thể tăng lên tới 25 - 30cm nước.

Nguyên nhân gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa có thể do huyết áp tĩnh mạch toàn thân tăng, do hệ thống tĩnh mạch cửa bị tắc ở một đoạn nào đó trước hoặc sau xoang, do xơ gan, do u chèn ép. Tăng áp lực tĩnh mạch cửa lấy xoang làm mốc dựa trên cơ sở nghiên cứu về huyết động và cấu tạo mao mạch trong gan. Giúp cho việc xác định rõ nguyên nhân và chọn phương pháp điều trị thích hợp. Tăng áp lực tại lách đặc trưng cho tăng áp lực máu trước xoang, có độ chênh lệch áp lực cao giữa tĩnh mạch gan và lách và tăng áp lực máu trên gan đặc trưng cho tăng áp lực máu ở sau xoang, có độ chênh lệch áp lực thấp hoặc bằng giữa tĩnh mạch gan và lách.

Hậu quả của tăng áp lực tĩnh mạch cửa:

Tổ chức xơ của gan dễ phát triển do trung tâm tiểu thùy thiếu dinh dưỡng, 1/3 máu qua gan phải đi theo tuần hoàn bên giữa nhánh tĩnh mạch gánh quanh tiểu thùy và nhánh tĩnh mạch trên gan, cho nên tổ chức gan chỉ được nuôi dưỡng nhờ động mạch gan.

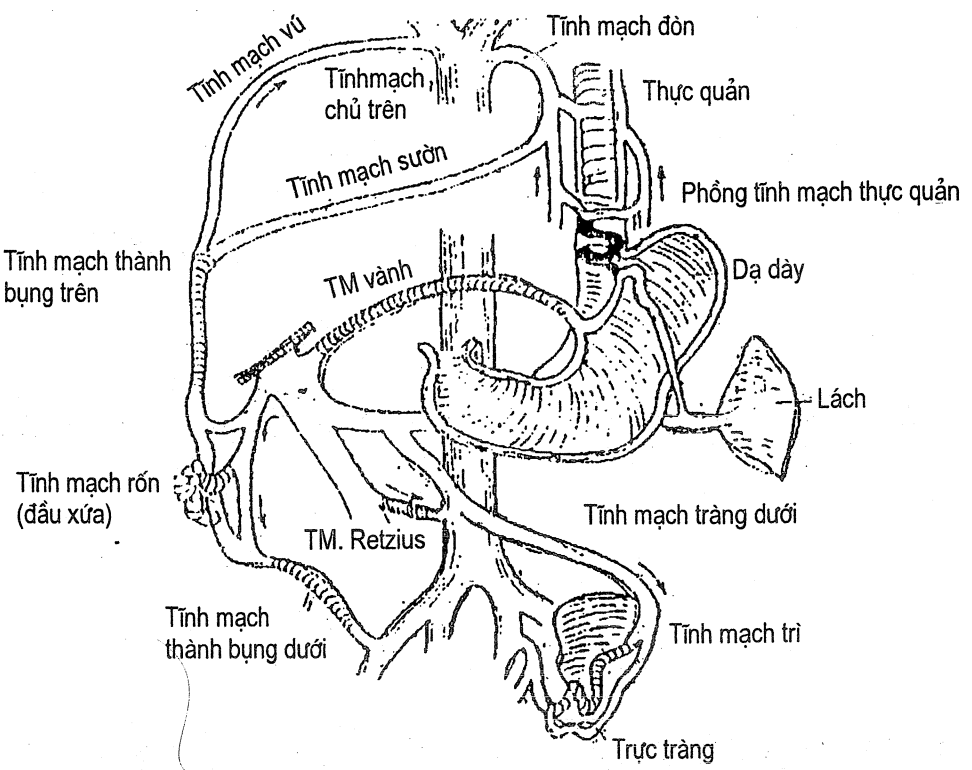
Tuần hoàn bên ngoài gan phát triển:

http://tieulun.hopto.org

Gây ra nôn ra máu do tăng áp lực vòng nối ở thực quản giữa tĩnh mạch vành vị của hệ thống cửa với tĩnh mạch đơn của hệ thống chủ, đổ về tĩnh mạch chủ trên.

Gây nên trĩ do tăng áp lực vòng nối ở trực tràng giữa tĩnh mạch trĩ trên của hệ thống cửa với tĩnh mạch trĩ giữa và dưới của hệ thống chủ đổ về tĩnh mạch chủ dưới.

Gây nên tuần hoàn bàng hệ do tăng áp lực vòng nối ở quanh rốn giữa tĩnh mạch rốn và cạnh rốn của hệ thống cửa với tĩnh mạch thượng vị, hạ vị của tĩnh mạch chủ dưới. Biểu hiện lâm sàng là những chùm tĩnh mạch ngoằn ngoèo nổi dưới da bụng.



Những chỗ nối giữa hệ thống tĩnh mạch chủ và hệ thống tĩnh mạch cửa

Tuần hoàn bên ngoài gan thấy ở 97% trong những trường hợp có tăng áp lực ở tĩnh mạch cửa song tuần hoàn này không làm thay đổi áp lực hệ thống cửa. Theo Russelot 1959, nếu đường kính tiết diện bình thường của tĩnh mạch cửa là 2cm thì theo định luật Poiseuille cần phải có 400 tĩnh mạch bên có đường kính 0,5cm mới đảm bảo được một dòng máu tương đương. Điều này không thể có được, do đó tuần hoàn bên làm giảm áp lực không nhiều mà chính nó gây hiện tượng giãn mạch ở các vòng nối, trong đó quan trọng nhất là vòng nối thực quản. Giãn tĩnh mạch thực quản trong tăng áp lực cửa là 52% (Nguyễn Trinh Cơ), 50% (Palmer), 67% (Brick), 90% (Đỗ Kim Sơn), gây tử vong trong 24 giờ đầu và chảy máu là 50% (Việt Đức).

http://tieulun.hopto.org

Cơ chế giãn tĩnh mạch thực quản là do áp lực vành vị lớn, trong đó áp lực ở tĩnh mạch đơn chỉ 1 - 2 cm H_2O, thành tĩnh mạch cửa là các sợi cơ trơn, mỏng nên dễ bị giãn và lòng tĩnh mạch cửa không có van nên khi bị tắc, máu ở hệ thống cửa có thể trào ngược về hệ thống chủ qua các vòng nối đó.

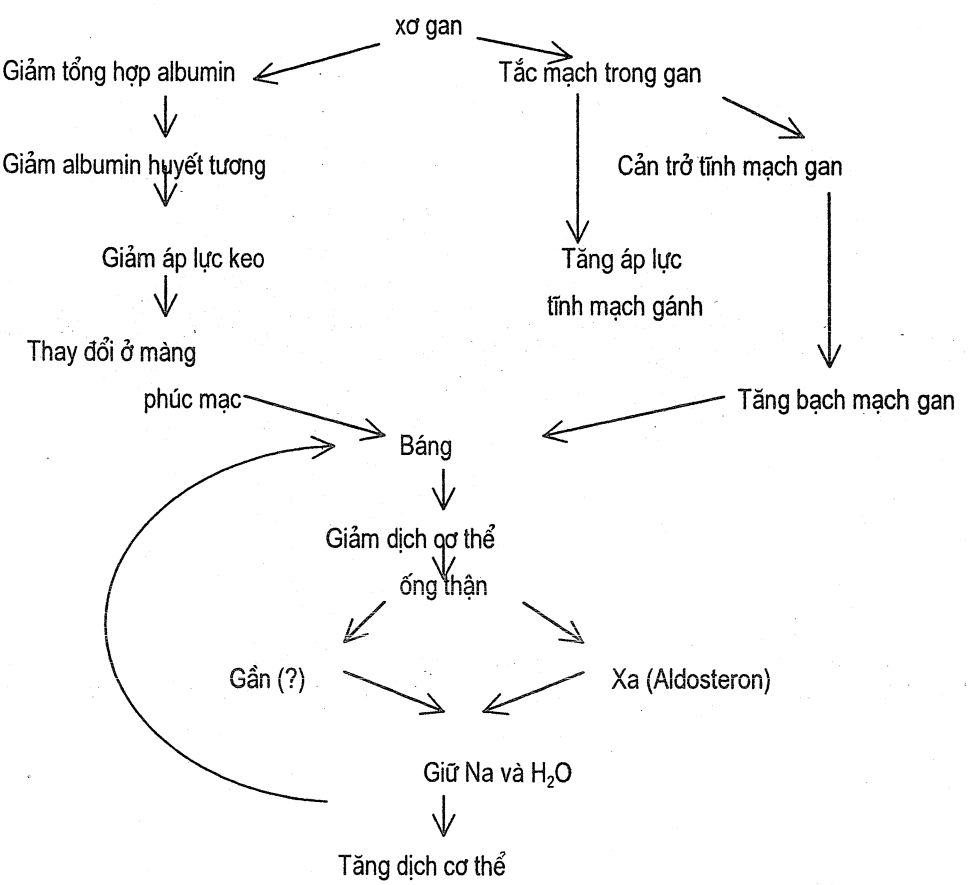
Báng nước là kết quả của sự phối hợp nhiều rối loạn:

Do tăng áp lực thủy tĩnh của hệ thống tĩnh mạch cửa

Do tăng tính thấm thành mạch vì tình trạng thiếu ôxy và nhiễm độc mạn tính ở bệnh nhân suy gan

Do giảm áp lực keo huyết tương (gan giảm chức năng tổng hợp protid)

Do gan không phân hủy một số hormon giữ muối như aldosteron và giữ nước như ADH.



Cơ chế bệnh sinh của báng trong gan xơ gánh (theo Scherlock và Seraldon 1963)

Báng nước trong xơ gan là báng nước nhiều nước, màu chanh và hơi sánh. Báng nước có thể gây chèn ép các tạng trong ổ bụng, ảnh hưởng đến hoạt động của cơ hoành gây khó thở. Nước báng là dịch thấm, rivalta (-), đậm độ protein trong dịch có thể lên tới 1000mg/l. Vì vậy, chọc nước báng liên tục sẽ không lợi cho người bệnh, gây thiếu protein, làm cho người bệnh sụt cân nhanh. Chỉ nên chọc khi nào

http://tieulun.hopto.org

nước báng quá nhiều ảnh hưởng đến các tạng trong ổ bụng. Khi chọc phải rút ra một cách từ từ và tốt nhất nên truyền trả lại bằng cách dẫn lưu vào tổ chức dưới da (Calla 1916) hoặc hiện nay, người ta thường tạo van Spitz-Holter một chiều vào tĩnh mạch cho kết quả tốt nhất.

3.4.3. Rối loạn chức phận cấu tạo máu

Bình thường gan là nơi tổng hợp protein, cần thiết cho quá trình cấu tạo hồng cầu. Gan là nơi vừa có tác dụng tăng hấp thu các vitamin tan trong mỡ nhờ chức năng bài tiết mật, lại vừa là kho dự trữ các vitamin ấy. 80% vitamin A trong cơ thể được dự trữ ở gan dưới dạng este của retiol với các acid panmitic. Vitamin D dưới dạng ergocalciferol hấp thu từ ống tiêu hoá hay cholecalciferol tổng hợp ở da đều dự trữ ở gan. Vitamin E cũng được dự trữ ở gan chủ yếu trong các ty lạp thể của tế bào gan, hàm lượng dự trữ vitamin B_{12} trong gan cũng rất cao và được vận chuyển đến tủy xương để tạo hồng cầu. Sắt cũng được dự trữ ở gan dưới dạng kết hợp với apoferitin. Vitamin K do vi khuẩn đường ruột tổng hợp được dự trữ ở gan không nhiều, do đó nếu dùng kháng sinh vài ngày đã thấy khả năng đông máu giảm xuống, vitamin K cần thiết cho sự hình thành yếu tố đông máu. Gan là nơi sản xuất các yếu tố đông máu của huyết tương, yếu tố chống chảy máu A, B, C, phức hợp prothrombin, fibrinogen.

Trong bệnh lý của gan thường có những biểu hiện thiếu máu do thiếu protein, sắt, vitamin. Chảy máu do thiếu các yếu tố đông máu và chống chảy máu. Hội chứng chảy máu trong suy gan còn do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, giãn mạch làm tăng tính thấm thành mạch và lách xơ.

4. SUY GAN

Suy gan là tình trạng bệnh lý trong đó gan không làm tròn các chức năng của nó và ảnh hưởng đến hoạt động của các cơ quan khác. Biểu hiện lâm sàng và mức độ rối loạn các chức năng tùy thuộc suy gan cấp tính hay suy gan mạn tính.

4.1. Suy gan cấp tính

(Fulminant hepatic failure: suy gan bùng phát, hay đột ngột, bất ngờ)

4.1.1. Định nghĩa

Là tình trạng suy gan ở những người trước đó không có bệnh tại gan, với các biểu hiện nổi bật ở não.

Nhu mô gan có khả năng hoạt động bù và tái sinh rất mạnh (có thể cắt bỏ 70 hay 80% gan mà chưa gây hậu quả xấu), do vậy suy gan ở người không có bệnh mạn tính tại gan thường phải do những nguyên nhân gây hoại tử phần lớn nhu mô gan trong thời gian tương đối ngắn khiến gan teo nhỏ lại.

4.1.2. Phân loại

Trong quá trình hoại tử, vách đường dẫn mật bị huỷ, do vậy dịch mật vào máu gây ra vàng da và được coi là cái mốc để phân loại mức độ cấp diễn.

- Suy gan tối cấp: Xảy ra trong vòng 7 ngày kể từ khi vàng da, với sự xuất hiện triệu chứng não. Nguy cơ phù não dẫn tới hôn mê là rất cao.

http://tieulun.hopto.org

Triệu chứng giống như con vật thí nghiệm bị cắt toàn bộ gan: Glucose-huyết tụt rất thấp, phù não, hôn mê nhanh.

- Suy gan cấp: Bệnh lý não xuất hiện sau 1 tuần đến 4 tuần. Nguy cơ phù não phải được coi là cao.

- Suy gan bán cấp: Bệnh lý não thể hiện sau 5 đến 26 tuần. Rất hiếm nguy cơ phù não và hôn mê.

4.1.3. Nguyên nhân: Tất cả các tác nhân phá huỷ nhanh nhu mô gan

- Virus viêm gan các loại. Hôn mê do viêm rất nặng và lan toả toàn bộ gan đưa đến hôn mê gặp rất phổ biến (chiếm 40% trường hợp suy gan cấp ở ưu, M).

- Nhiễm độc: phosphor, arsenic.

- Thuốc: Paracetamol, Rifampicin, Isoniazid, Valproate, Co-Trimoxazole, Phenytoin, Halothane.

- Thiếu máu gan đột ngột.

4.1.4. Biểu hiện

- Lâm sàng: Bệnh nhân có những dấu hiệu nặng ngay từ đầu, hình thành rất đầy đủ và nhanh tùy theo mức độ của suy gan: dấu hiệu nôn và dấu hiệu thần kinh xuất hiện sớm (như mệt lả, ngủ gà, mất ngủ, nói lẫn, có nhiều hành vi không bình thường, giãy giụa, la hét và đi nhanh vào co giật, hôn mê), xuất hiện xuất huyết dưới da, dạ dày và ruột, rồi sốt tăng lên.

- Xét nghiệm máu: glucose huyết giảm, cholesterol este hoá giảm nhiều, amoniac tăng cao.

Giải phẫu bệnh: nhu mô gan bị hoại tử toàn bộ hoặc kiểu mối gặm, hoặc hoại tử có cầu nối, nhất là hoại tử vùng trung tâm tiểu thùy.

- Tiến triển của bệnh: bệnh nhân có thể chết ngay sau 5 - 6 ngày nếu như suy gan thể tối cấp với những rối loạn trong cơ thể như cắt gan thực nghiệm trên súc vật. Nhưng thực tế trên người, bệnh cảnh phức tạp hơn nhiều, tùy thuộc tác nhân gây tổn thương gan ở mức độ nào mà ảnh hưởng đến các cơ quan khác như thận, tiêu hoá... làm cho diễn biến và tiên lượng bệnh khác nhau.

4.2. SUY GAN MẠN TÍNH

4.2.1. Nguyên nhân

Suy gan mạn tính thường gặp ở những người bị bệnh gan kéo dài, nhu mô gan bị tổn thương làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Tùy theo mức độ tổn thương mà gan có thể suy hoàn toàn hoặc suy không hoàn toàn nhưng dù là mức độ nào thì ít nhiều cũng đều gây rối loạn chức năng tiêu hoá, tuần hoàn, nước muối và thần kinh.

4.2.2. Biểu hiện

- Rối loạn chức năng tiêu hoá: do thiếu mật dẫn đến giảm co bóp và tiết dịch của ruột gây chán ăn, buồn nôn, chướng hơi, đầy bụng, táo bón rồi ỉa lỏng ; không nhũ tương hoá được mỡ gây giảm hấp thu mỡ tạo hiện tượng phân mỡ ; giảm nhu động ruột. Tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển, rối loạn hấp thu, dẫn đến suy dinh dưỡng (xem chương tiêu hoá).

- Rối loạn chức năng tuần hoàn :

http://tieulun.hopto.org

+ Thiểu năng tim mạch do tăng lưu lượng tuần hoàn do ngộ độc cơ tim và các chất độc chung cho toàn cơ thể.

+ Chảy máu là biểu hiện hay gặp nhất ở người bị suy gan mạn tính. Có thể xuất huyết dưới da hay nội tạng gây nôn ra máu, ỉa ra máu do thiếu các yếu tố đông máu, các yếu tố chống chảy máu, mạch giãn vì tăng áp lực tĩnh mạch cửa và do các chất độc gan không trung hoà được.

+ Giảm số lượng hồng cầu do thiếu protein, thiếu sắt, thiếu vitamin B_{12} và do chảy máu. Giảm số lượng bạch cầu và tiểu cầu do lách tăng hoạt động.

+ Thay đổi các thành phần máu: giảm albumin, tăng globulin và tùy nguyên nhân gây suy gan khác nhau mà gây rối loạn các enzym khác nhau như cholesterase giảm trong xơ gan, viêm gan, gan tim. Phosphatase kiềm tăng trong viêm gan do tắc mật, glucose - 6 phosphat dehydrogenase, 1P-Fructoaldonase, GPT (glutamopyruvic - transaminase), G.O.T (glutamo - oxalic transaminase) tăng trong thường hợp tổn thương tế bào gan.

- Rối loạn chức năng thận: do thận bị tổn thương vì các chất độc chung của cơ thể tăng ở những người suy gan nên gây hội chứng gan thận có thiểu niệu, urê máu cao...

- Rối loạn chức phận thần kinh : Tổ chức thần kinh bị nhiễm độc do các chất độc đối với gan và các chất độc do chính gan không phân hủy được. Biểu hiện của rối loạn thần kinh rất đa dạng từ nhẹ (run chân tay, rối loạn ý thức ...) đến nặng (hôn mê).

4.3. HỘI CHỨNG NÃO VÀ THẬN DO GAN

4.3.1. Bệnh lý não do gan (hepatic encephalopathy)

4.3.1.1. Định nghĩa

Hội chứng với những biểu hiện bệnh lý ở não gặp ở một số người xơ gan, thể hiện bằng những thay đổi cá tính, suy giảm trí tuệ và ý thức.

4.3.1.2. Cơ chế bệnh sinh

- Chủ yếu do máu của hệ tĩnh mạch cửa bị hạn chế qua gan (do mô xơ lan toả làm chít hẹp khoang cửa Kiernan) mà sang thẳng hệ tĩnh mạch chủ, đem theo những tác nhân có hại từ đường tiêu hoá. Tuy nhiên, vẫn có số ít trường hợp mắc hội chứng này mà không có xơ gan.

- Bệnh sinh: Có một số thuyết cắt nghĩa hội chứng với cơ chế chung là: a) có sự biến đổi chuyển hoá năng lượng ở não; b) có tăng thấm của hàng rào máu não khiến nhiều chất độc thần kinh có thể tới não. Các chất bị coi là có vai trò gồm: acid béo chuỗi ngắn, mercaptan, các chất giả dẫn truyền thần kinh (như tyramin, ôctopamin, beta-phnylethanolamin), ammoniac và gamma-aminobutyric acid (GABA).

- *Thuyết do ammoniac*: Chất này là sản phẩm lên men do vi khuẩn một số chất ở ruột (các amines, amino acids, purines, và urê) nhưng không qua gan đầy đủ để được chuyển thành urê, mà vào hệ tuần hoàn chung. Thực tế, bệnh nhân thường có nồng độ cao ammoniac trong máu và nếu được loại trừ sẽ cải thiện rõ rệt tình trạng bệnh nhân. Tuy nhiên, có khoảng 10% hội chứng não do gan mà không kèm nồng độ cao ammoniac trong máu; đồng thời có những trường hợp có ammoniac đạt nồng độ cao nhưng hội chứng này lại không xuất hiện.

- *Thuyết do gamma-aminobutyric acid (GABA)*. Chất này cũng là sản phẩm của vi khuẩn ống tiêu hoá, vào máu tạo nồng độ cao và do tăng tính thấm của hàng ráo

http://tieulun.hopto.org

máu não để lên não. Giả thuyết cho rằng nó tác dụng lên thụ thể GABA ở sau synap để đưa đến ức chế nặng nề đường dẫn truyền. Có ý kiến nói rằng thực tế nồng độ GABA trong não người xơ gan không cao, và gắn vào thụ thể của GABA chính là các neurosteroid với nồng độ thực tế rất cao ở người xơ gan mới là cơ chế chủ yếu gây bệnh.

4.3.2. Hội chứng gan - thận

(Hepatorenal syndrome: hội chứng gan - thận; hội chứng tận do gan).

4.3.2.1. Định nghĩa

Suy giảm chức năng thận nhưng có khả năng hồi phục ở bệnh nhân xơ gan đang tiến triển, hoặc ở bệnh nhân đang suy gan cấp.

Đặc trưng: Giảm lượng huyết tương qua thận biểu hiện bằng giảm khả năng lọc của cầu thận, nhưng không có những dấu hiệu khác của suy thận (không có albumin -niệu, không tổn thương mô thận và ống thận).

Thăm dò cho thấy mạch máu tới thận bị co thắt nặng, đồng thời có dãn mạch ngoại vi.

4.3.2.2. Phân loại.

Có hai thể:

- Typ 1: nặng, biểu hiện bằng nồng độ creatinin - huyết cao gấp đôi và mức thanh lọc chất này ở cầu thận chỉ còn 20 ml/phút, kéo dài tới 2 tuần; phản ánh tình trạng tiến triển nhanh bệnh lý tại thận.

- Typ 2: nhẹ hơn, có thể hồi phục, thường gặp khi có báng nước dai dẳng và phản ánh sự tiến triển bệnh lý tại gan.

4.3.2.3. Sinh lý bệnh

Rất hay gặp và gặp sớm trong xơ gan. Có tăng co mạch trong thận do xuất hiện các chất co mạch trong máu, đồng thời có dãn mạch ngoài thận.

Có 4 yếu tố liên quan nhau trong sinh lý bệnh của hội chứng gan - thận, nhưng vai trò của từng yếu tố không ngang nhau tùy từng trường hợp cụ thể.

a) Dãn động mạch ngoại vi gây tăng tuần hoàn máu, tiếp sau là co động mạch trong thận.

b) Kích thích hệ giao cảm nội thận.

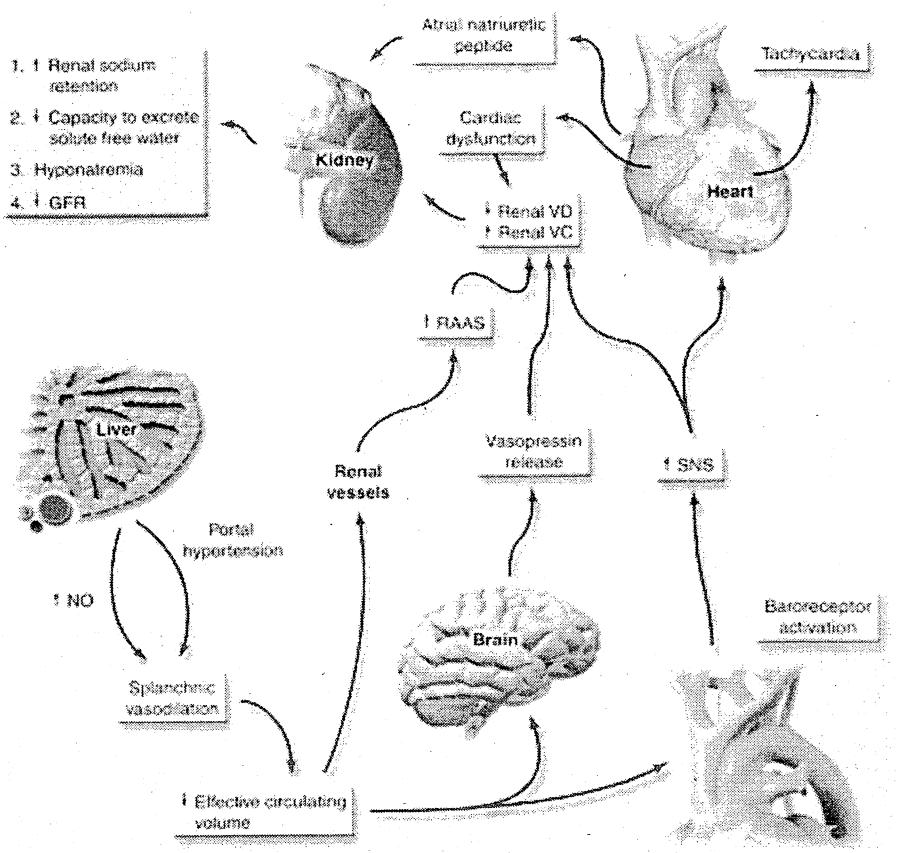
c) Suy giảm chức năng tim đưa đến rối loạn tuần hoàn và giảm tưới máu thận.

d) Tác dụng của các cytokin và chất hoạt mạch trên hệ tuần hoàn thận và tuần hoàn chung.

Cơ chế giả định như sau:

- Gan (liver) bệnh mạn tính là cơ quan khởi đầu (xem hình dưới): do sản xuất nhiều NO và do cao áp lực hệ tĩnh mạch cửa dẫn đến dãn hệ mạch nội tạng, gây ra giảm thể tích tuần hoàn. Từ đó, ảnh hưởng tới: a) hệ renin -angiotensin-aldosteron; b) não; c) các thụ thể áp lực (ở cung động mạch chủ xoang cảnh). Não giải phóng ADH (vasopressin), cung động mạch chủ phản xạ bằng kích thích hệ giao cảm tiết ra chất co mạch và tác động lên tim (đập nhanh). Rốt cuộc là giảm nồng độ các chất dãn mạch và tăng nồng độ chất co mạch tại thận.

http://tieulun.hopto.org



Các cơ chế sinh lý bệnh của hội chứng gan - thận

Chú thích: Renal VD: các chất gây dãn mạch thận; renal VC: các chất co mạch thận; SNS: hệ thần kinh giao cảm. RAAS (the renin-angiotensin-aldosterone system): hệ renin – angiotensin - aldosteron.

4.4. HÔN MÊ GAN

4.4.1. Biểu hiện

Hôn mê do suy gan bắt đầu từ những rối loạn thần kinh như chân tay run rẩy, phản xạ tăng, ý thức giảm sút, mơ màng, nói lắp bắp, co giật và cuối cùng là hôn mê.

4.4.2. Cơ chế của hôn mê gan

- Tăng amoniac (NH_3) trong máu:

NH_3 được sản xuất ra từ 7 - 8 gam/24 giờ từ 2 nguồn:

+ NH_3 nội sinh (do chuyển hoá) từ quá trình khử các nhóm amin của acid amin.

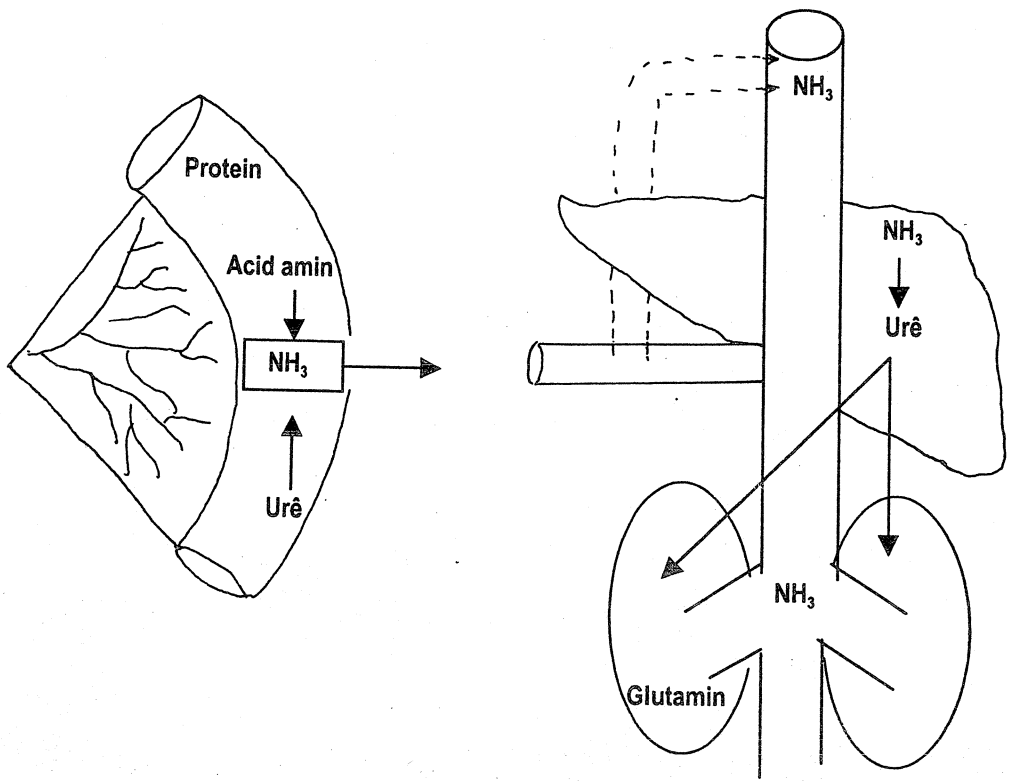
+ NH_3 ngoại sinh (do vi khuẩn đường ruột gây ra).

Bình thường NH3 chỉ có trong máu rất thấp (0,02 - 0,18mg/100ml) nhờ gan, cơ quan duy nhất chuyển nó thành urê không độc.

$$NH_3 + NH_3 + CO_2 \rightarrow (NH_2)_2CO + H_2O$$

Trong bệnh lý như xơ gan NH3 có thể tăng lên 0,30 mg/100ml và trong hôn mê gan có thể tăng tới 0,54mg/100ml. Đặc biệt nó thường tăng cao ở những bệnh nhân có rối loạn tiêu hoá, do vi khuẩn đường ruột làm tăng NH_3 ngoại sinh.

http://tieulun.hopto.org

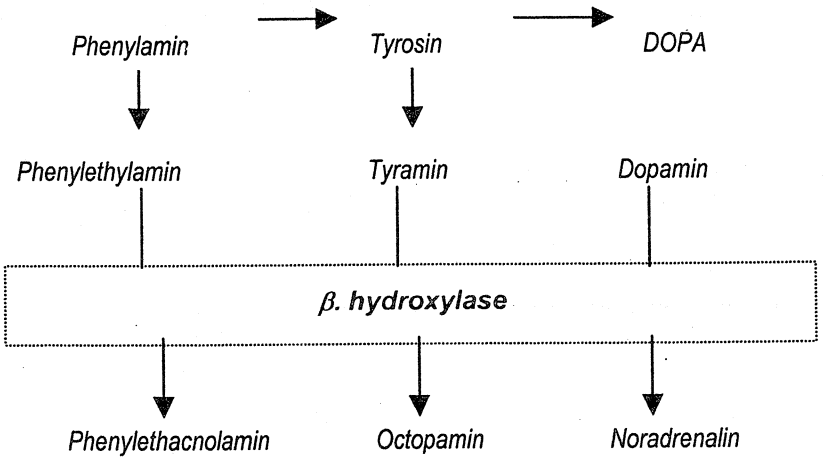


Cơ chế tăng nồng độ NH_3 trong máu ở bệnh nhân xơ (suy) gan: NH_3 ở ruột là sản phẩm lên men của vi khuẩn lên protid thức ăn và urê từ máu tới. Lẽ ra, khi hấp thu theo tĩnh mạch nó phải được gan chuyển thành urê. Nhưng do chức năng gan suy giảm và do hệ cửa tắc nghẽn, nó theo đường tuần hoàn bàng hệ vào hệ tuần hoàn chung. Một phần NH_3 do thận sản xuất (từ glutamin dưới tác dụng của glutaminase) cũng vào máu và rất chậm được gan biến thành urê.

- Tăng các chất dẫn truyền thần kinh giả:

Các chất dẫn truyền thần kinh giả là các dẫn xuất bất thường của các chất dẫn truyền thần kinh do quá trình β, hydroxyl hoá bởi một enzym không đặc hiệu tại tổ chức thần kinh, nếu sự tích luỹ các chất dẫn truyền thần kinh ở não bộ thì gây nên hội chứng tâm thần kinh như mất ý thức, chân tay run lẩy bẩy. Nếu nó tích ở ngoại vi thì gây giảm trương lực tiểu động mạch, hình thành mạch tắt ngoại vi, giảm máu ở nội tạng gây nên hội chứng gan thận.

http://tieulun.hopto.org



Chất dẫn truyền thần kinh giả

Cơ chế chuyển hoá hình thành các chất dẫn truyền thần kinh giả

- Một số điều kiện thuận lợi tham gia vào các cơ chế hôn mê gan như giảm glucose máu (do gan mất chức năng điều hoà glucose máu), phù tổ chức não (do rối loạn chuyển hóa nước muối), các sản phẩm độc từ ống tiêu hoá không được gan cố định và thải trừ và tình trạng suy sụp cơ thể.

Tóm lại:

Gan là một trong những cơ quan quan trọng của cơ thể, bao gồm 4 chức phận lớn:

(1) Chuyển hoá

(2) Chống độc

(3) Tuần hoàn

(4) Cấu tạo bài tiết mật.

Nguyên nhân gây rối loạn các chức phận của gan lại rất phong phú. Mỗi nguyên nhân lại có cơ chế khác nhau và gây nên những bệnh cảnh lâm sàng về gan rất đa dạng. Hiểu biết về nguyên nhân và các cơ chế bệnh sinh của nó sẽ giúp cho việc chẩn đoán sớm, có hướng điều trị thích hợp và hạn chế được những tổn thương nặng nề ở gan.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG THẬN

- **Mục tiêu**

1. Nói rối loạn chức năng cầu thận (nguyên nhân, cơ chế, biểu hiện).

2. Trình bày cơ chế suy thận cấp, suy thận mạn.

3. Nói rối loạn chức năng ống thận (nguyên nhân, cơ chế, biểu hiện).

4. Trình bày cơ chế hôn mê thận.

5. Trình bày nguyên lý các thăm dò chức năng then.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHỨC NĂNG THẬN

Thận có chức năng đào thải khỏi cơ thể nhiều chất để nồng độ của chúng khỏi tăng lên trong huyết tương (chức năng *ngoại tiết*), đồng thời thận còn sản xuất một số hoạt chất đưa vào máu (chức năng *nội tiết*) duy trì số lượng hồng cầu và huyết áp.

Chức năng nội tiết gồm :

- Tiết renin : có vai trò duy trì ổn định huyết áp (xem bài sinh lý bệnh tuần hoàn);

- Tiết erythropoietin : có vai trò duy trì số lượng hồng cầu (xem bài sinh lý bệnh Rối loạn chức năng tạo máu).

Thận thực hiện được các chức năng trên là nhờ đặc điểm cấu trúc và sinh lý của nó.

Chức năng ngoại tiết thực hiện bằng :

- *Lọc:* ở cầu thận, để đào thải khỏi huyết tương :

+ Các sản phẩm cuối cùng của các quá trình chuyển hoá chất trong cơ thể (urê, acid uric, creatinin...),

+ Các chất độc nội sinh (bilirubin kết hợp; các acid : gây nhiễm toan) và một số chất độc ngoại sinh (vào bằng đường tiêu hoá, đường máu)...

+ Các sản phẩm thừa (so với nhu cầu) : natri, nước. muối vô cơ...

Các sản phẩm trên đều có phân tử lượng tương đối nhỏ, do vậy dễ dàng qua được các lỗ lọc có kích thước khoảng 40 Å ở cầu thận.

- *Bài tiết và tái hấp thu* : thực hiện ở ống thận :

- *Bài tiết* : một số chất, ngoài số lượng được đào thải bằng lọc, còn được bài tiết gấp 5 lần ở ống thận; ví dụ, ống thận bài tiết H^+, NH_4^+, K^+...

http://tieulun.hopto.org

- *Tái hấp thu* : để thu hồi và trả về huyết tương nhiều chất cần thiết cho cơ thể trước đó bị thoát ra từ cầu thận do lẫn vào các chất đào thải. Một chất cụ thể có thể được hấp thu *toàn bộ* hay *một phần* ở ống thận.

- Có những chất được hấp thu lại *toàn bộ* và tối đa (acid amin, glucose...).

- Có những chất chất chỉ cần đào thải một lượng nhất định, nhưng quá trình lọc đã đưa quá nhiều ra ống thận; do vậy cần tái hấp thu lại *một phần* (Na^+, H_2O); trong đó, phần *cơ bản* được tái hấp thu ở ống lượn gần; sau đó ở ống lượn xa và ống góp có sự tái hấp thu *bổ sung*, dưới sự điều chỉnh của hormon (ADH, aldosteron).

Năng lượng cơ học chi cho quá trình lọc do tim cung cấp (thông qua lưu lượng và huyết áp ở cầu thận), còn năng lượng hoá học (ATP) dành cho bài tiết và hấp thu được sản xuất ở ty lạp thể của tế bào ống thận.

2. VÀI ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC VÀ SINH LÝ THẬN

2.1. ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC

Thận cấu tạo từ 1,0 - 1,2 triệu đơn vị gọi là *nephron*, gồm cầu thận và ống thận; cả hai đều có lưới mao mạch riêng do đặc điểm tuần hoàn của thận.

2.1.1. Cầu thận

a) Cấu trúc :

Là một lưới mao mạch cuộn lại thành hình cầu, được *nang Bowmann* bọc quanh đó là phần đầu ống thận bị cầu thận ấn lõm vào, tạo thành một nang ôm lấy cầu thận và hứng lấy toàn bộ dịch lọc của cầu thận. Cấu trúc của cầu thận rất thích hợp cho nhiệm vụ lọc : cuộn mao mạch có diện tích tiếp xúc lớn, chịu được áp lực cao, lỗ lọc có đường kính 30-40 Å, giữ lại được tế bào và các phân tử lớn của máu. Tế bào cầu thận nghèo ty lạp thể nên quá trình chuyển hoá và tạo năng lượng ở đây không lớn. Do vậy khả năng tái sinh rất kém nhưng có thể phì đại để bù đắp chức năng. Khi tổn thương trong phạm vi rộng dễ đưa đến suy thận mạn tính.

Động mạch thận cung cấp mỗi phút 1000 ml máu, tức 1400-1500 *lít/ngày*. Hầu hết máu vào thận qua mao mạch cầu thận và sau đó qua ống thận bằng lưới mao mạch thứ hai..

b) Màng lọc cầu thận :

Là toàn bộ diện tích vách mao mạch (lớp tế bào nội mạc) của cầu thận (tổng cộng khoảng 18.000 cm^2), với những lỗ lọc rộng khoảng 40 *nm*.

Màng lọc gồm 3 lớp tế bào với tác dụng gia cố và thu hẹp các lỗ lọc:

- Tế bào *nội mạc* mao mạch; tiết các chất để tạo thành màng cơ bản;

- Tế bào *mesangial*, ở giữa

http://tieulun.hopto.org

- Lớp tế bào *có chân* (biểu mô), ở ngoài cùng.

Trên thực tế, các phân tử có đường kính dưới 4 *nm* tự do qua lọc, do vậy nồng độ của chúng ở dịch lọc ngang với ở huyết tương; còn các phân tử lớn hơn 8 *nm* hoàn toàn bị chặn lại.

Trong bệnh lý, các lỗ lọc có thể rộng ra, để lọt protein ra nước tiểu. Ngoài ra, trên bề mặt hoặc ở khe giữa các lớp tế bào màng lọc có thể có sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch, gây hậu quả viêm cấp ở cầu thận.

Một yếu tố khác tham gia lọc: sự tích *điện âm* của sialoprotein và proteoglycan ở màng cơ bản, do vậy các phân tử mang điện âm trong huyết tương bị đẩy xa màng lọc và chỉ sang nang Bowmann bằng 50% so với các chất cùng kích cỡ nhưng không tích điện, hay chỉ tích điện dương. Đây là một cơ chế để albumin (7 *nm*) bị hạn chế qua lọc, bên cạnh cơ chế phân tử lớn (~69.000). Thực tế, nồng độ albumin trong dịch lọc chỉ bằng 0,2% ở huyết tương.

2.1.2. Ống thận

Cấu trúc tế bào ống lượn rất thích hợp với chức năng tái hấp thu. Với kính hiển vi quang học, từ lâu đã quan sát và mô tả cái gọi là "bờ bàn chải", thực chất là những vi mao trên bề mặt tế bào làm cho diện tích tiếp xúc với nước tiểu (trong lòng ống thận) tăng lên hàng trăm lần. Số lượng và chiều dài vi mao nói lên cường độ trao đổi chất của tế bào, còn ở phía tế bào tiếp xúc với mao mạch thì kính hiển vi quang học mô tả là có vô số cấu trúc hình que, gọi là que Heidenhein. Dưới kính hiển vi điện tử thì đó là nhưng ty lạp thể khổng lồ - nơi tiêu thụ rất nhiều oxy và chất dinh dưỡng để sản xuất mạnh mẽ năng lượng hoá học (ATP). Do vậy thiếu oxy là nguyên nhân quan trọng nhất đưa đến tổn thương và hoại tử tế bào ống thận.

Đã phát hiện một hệ enzym và hệ các chất vận chuyển cực kỳ phong phú giúp tế bào ống lượn hấp thu chủ động nhiều chất, chống lại bậc thang nồng độ nhưng hệ enzym cũng rất dễ tổn hại do nhiều chất độc khác nhau. Đó là tác nhân quan trọng thứ hai gây hoại tử tế bào ống thận.

Tuy nhiên, khác tế bào cầu thận, sức tái sinh bù của tế bào ống thận rất lớn, rất phù hợp với đời sống ngắn của loại tế bào này.

1.1.3. Tuần hoàn thận

a. Tuần hoàn :

Sau ít lần phân ra những nhánh ngắn, động mạch cuối cùng mang hầu như toàn bộ máu đi thẳng vào cầu thận (gọi là động mạch *đến*) và do vậy vẫn duy trì được huyết áp rất cao, rất thích hợp cho chức năng lọc. Chính áp lực thủy tĩnh của mao mạch ở cầu thận cao hơn hẳn áp lực keo đã đẩy một lượng rất lớn dịch lọc từ huyết tương sang nang Bowmann (120 *ml/phút*; tương đương 20% lượng huyết tương qua cầu thận, tính ra khoảng 170 *lít/ngày*). Ra khỏi cầu thận, động mạch (có tên là động

http://tieulun.hopto.org

mạch *đi*) lại tỏa ra một lưới mao mạch thứ hai nên có huyết áp rất thấp, thích hợp cho chức năng tái hấp thu ở ống thận.

b. Sự phân bố máu :

Các phép đo cho thấy thận nhận mỗi phút 1000 *ml* máu, tính ra 1.400-1.500 *lít/ngày*, tức là 20% cung lượng tim (thận nặng bằng 0,5% trọng lượng thân thể). Trong số máu được cung cấp, thận phân bố ≈ 90% cho vùng vỏ và tủy ngoài, chỉ có ≈10% cho vùng tủy trong, và 1-2% cho vùng đài thận. Tính ra, mỗi gram vùng vỏ (chứa cầu thận và ống lượn) được tưới máu 4-5 *ml/phút*, còn mỗi gram vùng tủy ngoài chỉ có 1,2-1,5 ml/phút và thấp nhất là vùng tủy trong : 0,12- 0,20 *ml/phút*.

c) Tiêu thụ oxy tại thận

Nếu sự chênh lệch hàm lượng oxy giữa máu động mạch và tĩnh mạch của toàn cơ thể là 30% (20 và 14 ml oxy/100 ml máu) thì sự chênh lệch này ở thận chỉ có 8%. Đó là do lượng máu tới thận quá lớn so với nhu cầu cung cấp oxy cho thận. Có thể suy ra, ngoài vai trò nuôi dưỡng thận, máu tới thận còn nhằm được đào thải càng nhiều càng tốt các chất cặn bã trong cơ thể.

Thí nghiệm làm hạ dần huyết áp của con vật cho tới khi cầu thận không còn áp lực lọc (do vậy ống thận cũng được nghỉ), cho thấy lượng oxy mà thận sử dụng chỉ còn 1/6 mức ban đầu, đây chính là lượng oxy tối thiểu để nuôi dưỡng các tế bào thận ở trạng thái nghỉ. Từ đó, suy ra là thận dành 5/6 hay 6/7 tổng số oxy được cung cấp để hoạt động chức năng, trong đó dành cho chức năng lọc ở cầu thận là 15%, cho bài tiết và tái hấp thu ở ống thận là 85% (mà phần quan trọng nhất dành cho tái hấp thu chất natri. Cứ hấp thu 1 *mol* natri cần có 0,04 *mol* oxy). Do vậy, như đã nói trên, thiếu oxy thận là cơ chế hàng đầu gây tổn thương (hoại tử) ống thận dẫn đến suy thận cấp (trong khi đa số bệnh lý cầu thận dẫn đến suy mạn tính).

2.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA CHỨC NĂNG

2.2.1. Quá trình lọc

a) Lượng nước lọc ra :

Lượng nước từ huyết tương lọc qua màng cầu thận gọi là nước tiểu đầu (tăng hay giảm phụ thuộc vào huyết áp ở đó cao hay thấp). Huyết áp cầu thận vào loại cao nhất trong các mao mạch cơ thể (gấp đôi huyết áp mao mạch nói chung). Chống lại khả năng lọc của áp lực này này là áp lực keo của huyết tương tại mao mạch cầu thận và áp lực thủy tĩnh trong nang Bowmann. Do vậy, công thức biểu thị áp lực lọc ở cầu thận như sau:

$$P_l = P_c - (P_k + P_n);$$

trong đó: P_l là áp lực lọc;

http://tieulun.hopto.org

P_c là áp lực thủy tĩnh ở mao mạch cầu thận, khoảng 60 mmHg;

P_k là áp lực keo ở mao mạch cầu thận, khoảng 32 mmHg;

P_n là áp lực nước và keo trong nang Bowmann, khoảng 18 mmHg.

Do vậy, áp lực lọc tính ra khoảng ~10 mmHg

- Công thức trên cho phép ta cắt nghĩa hoặc dự đoán những rối loạn về lượng nước tiểu khi một hay nhiều thành phần của công thức bị thay đổi, trong sinh lý cũng như trong bệnh lý. Chẳng hạn, trong sốc (có tụt huyết áp) lượng nước tiểu sẽ giảm hoặc mất, tương tự như vậy khi máu bị cô đặc (làm tăng áp lực keo).

- Ở người bình thường (coi là đạt "chuẩn", nếu : cao 1,7*m*, nặng 70 *kg*, diện tích da 1,73 m^2), lượng nước do cầu then lọc ra từ huyết tương phải đạt 120 - 130 *ml/phút*, có như vậy mới mang theo đủ về lượng các chất cần đào thải để ở huyết tương không bị ứ đọng các chất đó. Tính ra, đó là 20% thể tích huyết tương qua cầu thận, và tính ra, hàng ngày cầu thận đã lọc từ máu sang nang Bowman tới 170 lít dịch lọc, còn gọi là *nước tiểu đầu*. Thực chất, nước tiểu đầu là huyết thanh không có protein.

Lọc ở cầu thận là quá trình mang tính vật lý, thụ động, nhưng vẫn có sự điều tiết của thần kinh vận mạch; còn năng lượng cung cấp cho quá trình này chủ yếu là năng lượng cơ học (áp lực, lưu lượng), thì do tim cung cấp.

(1) Như trên đã nói, giúp cho quá trình lọc : gồm 3 lực

- *Áp lực thủy tĩnh* (Pc) trong mao mạch cầu thận : phản ánh mối tương quan giữa huyết áp và sức cản của tiểu động mạch *đến* và tiểu động mạch *đi* của cầu thận. Nếu sức cản được duy trì không đổi thì khi thay đổi huyết áp sẽ dẫn đến thay đổi mức lọc cầu thận; ngược lại nếu huyết áp động mạch *đến* là không đổi thì khi tiểu động mạch co lại sẽ làm giảm lọc; còn nếu giãn sẽ làm tăng. Đối với tiểu động mạch *đi* thì ngược lại.

- *Áp lực keo* của nang Bowman : vai trò không đáng kể, vì bình thường dịch lọc trong nang hầu như không có protein (chỉ bằng 0,2-0,5% của huyết tương).

- *Lưu lượng máu qua thận*: mao mạch cầu thận khi bị mất dịch sang nang Bowmann có xu hướng cô đặc dần, làm tăng nồng độ protein, nghĩa là sẽ cản trở quá trình lọc; nếu được thay thế bằng huyết tương mới để khắc phục xu hướng trên thì lực lọc vẫn duy trì tốt. Đó là cơ chế lượng dịch lọc phụ thuộc vào lưu lượng máu qua cầu thận.

(2) Cản trở quá trình lọc, gồm :

- Áp lực thủy tĩnh của bao Bowmann và áp lực keo trong mao mạch cầu thận: bình thường khoảng >18 mmHg.

+ Nếu chúng tăng (như khi có tắc nghẽn ống thận và đường tiết niệu, hoặc khi máu bị cô đặc - đưa đến tăng protein máu) sẽ dẫn đến giảm áp lực lọc.

http://tieulun.hopto.org

Trị số bình thường của áp lực lọc : P lọc = P_c - (P_k + P_n)

= 60 - (32 + 18) = 10 *mmHg*

Hệ số lọc (Kf) : là tỉ số lưu lượng lọc và áp suất lọc; bình thường là :

Kf = 125/10 = 12,5 *ml/phút/mmHg*

Quá trình lọc chỉ được thực hiện nếu $P_l > 0$

Ngoài các yếu tố trên, mức lọc cầu thận còn phụ thuộc bản thân cấu trúc vách mao mạch cầu thận; cụ thể là *tính thấm* và *diện tích âm* ở màng lọc.

Như vậy, *giảm mức lọc cầu thận* có thể do :

+ Giảm P_c trong mao mạch cầu thận (như khi sốc, mất máu, tụt huyết áp ...);

+ Tăng P_n ở nang Bowman (như khi tắc nghẽn ống thận hoặc đường tiết niệu);

+ Tăng P_k ở cầu thận (như khi cô đặc máu, mất nước, tăng protid huyết tương, bệnh cầu thận (P_k ở cầu thận khoảng 32 mmHg, còn ở huyết tương chung là 28mmHg)..

(3) Điều kiện lọc của cầu thận

Thận có cơ chế tự điều hoà dòng máu tới thận với điều kiện huyết áp trung bình được duy trì từ 80-180mmHg; nếu vượt ra khỏi giới hạn này thì mức lọc phụ thuộc vào huyết áp, và nếu < 70mmHg thì quá trình lọc bị ngừng. Quá trình tự điều hoà thứ phát sau khi thay đổi đường kính của tiểu động mạch thận (tiểu động mạch *đến*) : nếu tăng áp sẽ dẫn tới co mạch và nếu giảm áp sẽ gây giãn mạch.

Ngoài ra, một số yếu tố khác cũng tham gia vào như : hệ thống thần kinh giao cảm (có nhiều trong cấu trúc cầu thận), một số hormon và các chất vận mạch (angiotensin II, arginin vasopressin, prostaglandin).

b) Khả năng hoạt động bù. Sự liên quan với chức năng ống

Cắt bỏ một thận, thận còn lại vẫn hoàn toàn đảm nhiệm chức năng giữ hằng định nội môi, không có sự tích đọng mọi thành phần đào thải liên quan tới chức năng thận. Tiếp đó, số cầu thận không tăng lên, nhưng mỗi cầu thận phì đại thêm khiến chức năng thận nói chung vẫn được đảm bảo. Như vậy, ở một cơ thể dù đủ hai thận cũng chỉ có một số cầu thận (và nephron) thay nhau hoạt động chức năng, còn những nephron khác được nghỉ. Trong bệnh viêm cầu thận mạn, khi chỉ còn 30% số cầu thận hoạt động, vẫn không thấy natri và nước bị tích đọng trong cơ thể. Tuy nhiên, đã thấy tăng rõ rệt nồng độ trong máu các hợp chất nitơ, như creatinin và urê. Cơ chế là, bình thường natri được ống thận chi ATP để tái hấp thu phần rất lớn; chỉ cần ống thận giảm hấp thu cũng đủ để cơ thể khỏi ứ đọng chất này; trái lại, creatinin hoàn toàn không được tái hấp thu, do vậy nếu cầu thận không lọc đủ thì sẽ ứ đọng mà ống

http://tieulun.hopto.org

thận không tham gia điều chỉnh nổi. Nói cách khác, khi giảm số lượng cầu then, sự ứ đọng các chất không như nhau, vì còn tùy thuộc vào sự điều chỉnh của ống thận.

Thực nghiệm cũng như lâm sàng cho thấy cơ thể sẽ chết nếu tổng số cầu thận hoạt động chức năng chỉ còn 10%, nghĩa là chỉ lọc ra được khoảng 12 *ml/phút* dịch lọc, thay vì 120 ml/phút lúc bình thường.

2.2.2. Chức năng tái hấp thu và bài tiết

Đây là hai quá trình ngược chiều nhau ở ống thận nhưng có cùng bản chất được thực hiện nhờ cơ chế *sinh học* và *hoá lý* (cần enzym, năng lượng hoá học) và chịu ảnh hưởng của vài yếu tố *vật lý* (các lực).

a) Cơ chế sinh học và hoá học của quá trình vận chuyển

Nhắc lại : Các dạng khuếch tán ở ống thận

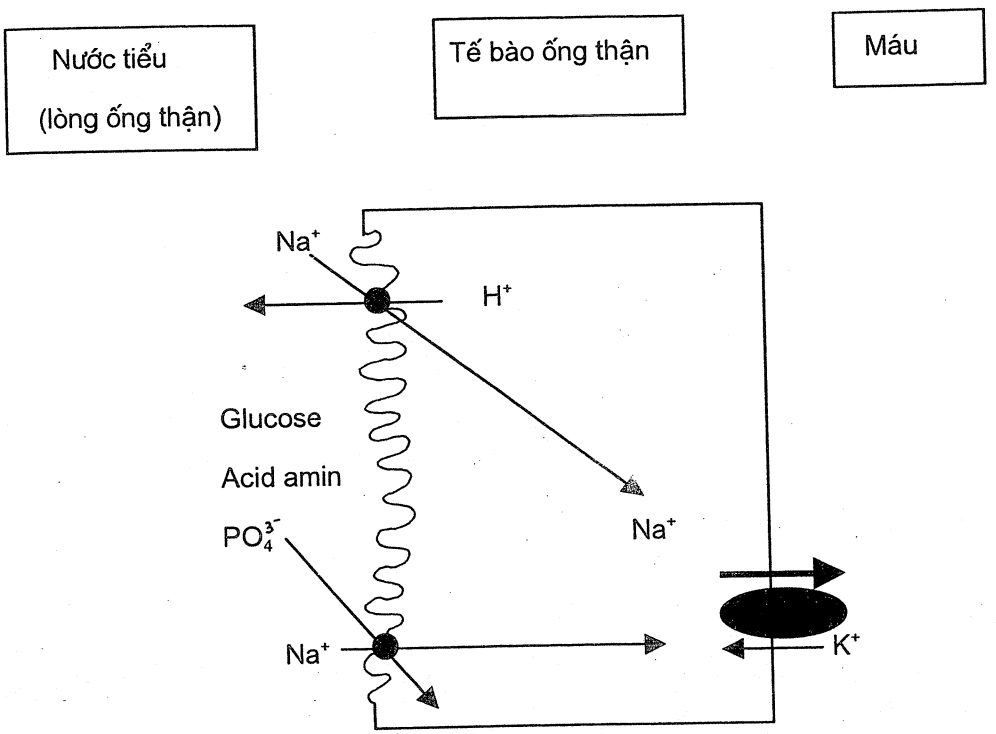
+*Khuếch tán đơn giản* (thụ động): Nhờ chênh lệch nồng độ điện-hoá học; chiều khuếch tán sẽ từ nơi có nồng độ cao tới nơi có nồng độ thấp. Ví dụ, khuếch tán urê từ ống thận vào máu. Thoạt đầu nồng độ chất này ở nước tiểu đầu ngang với ở huyết tương; về sau do sự cô đặc nước tiểu nên nồng độ urê ở nước tiểu tăng dần, làm nó khuếch tán thụ động (tới 50%) trở về huyết tương. Nước cũng được hấp thu thụ động do áp lực thẩm thấu của Na^+ trong quá trình ion này được tái hấp thu chủ động (tích cực).

+*Vận chuyển tích cực* : Về con đường, có thể *xuyên* tế bào hoặc *qua khe* nối (giữa các tế bào); về dạng thức : có thể chuyển tích cực *nguyên phát* hay *thứ phát*.

- Vận chuyển tích cực nguyên phát: Nhờ *chất vận chuyển* (transporter) đặc hiệu, liên quan với enzym ATPase để trực tiếp sử dụng năng lượng từ ATP; nhờ vậy chiều khuyếch tán có thể ngược lại bậc thang nồng độ điện-hoá; ví dụ vận chuyển (tái hấp thu hay bài tiết) các ion Na^+, K^+, Ca^{++} (thực hiện ở nhiều nơi suốt chiều dài ống thận).

- Vận chuyển tích cực thứ phát : Hai hoặc nhiều chất tương tác với một protein đặc hiệu ở màng tế bào (gọi là *chất mang* : carrier) để cùng được vận chuyển qua màng, trong đó một chất vận chuyển nguyên phát, các chất còn lại lợi dụng năng lượng của chất đầu để thực hiện sự vận chuyển. Ví dụ, glucose và các acid amin lợi dụng sự vận chuyển Na^+ để vào máu.

http://tieulun.hopto.org



Sự hoạt động chức năng của tế bào ống thận đòi hỏi năng lượng hoá học (do ATP cung cấp) trong khi năng lượng lọc của cầu thận là cơ học, do tim cung cấp. Na^+ từ lòng ống thận được hấp thu tích cực (nguyên phát) vào tế bào, theo nó là sự bài tiết H^+ và sự tái hấp thu glucose, acid amin, phosphat. Từ tế bào ống, Na^+ tiếp tục được vận chuyển tích cực vào máu, sự chi phí năng lượng ở đây cũng giúp K^+ từ máu vào tế bào ống thận để được bài tiết. Enzym xúc tác phản ứng này có tên Na, K-ATPase (thể hiện bằng chấm màu đen).

Cấu trúc siêu vi thể của tế bào ống thận rất phù hợp cho các quá trình vận chuyển nói trên. Ở bề mặt *trong* của tế bào (tiếp giáp mao mạch) có rất nhiều chất vận chuyển gắn liền với enzym thủy phân ATP, như : *sodium-potassium ATPase*, *hydrogen ATPase*, *hydrogen-potassium ATPase*, và *calci- ATPase*; và ngay dưới đó là các ty lạp thể cung cấp ATP cho chúng. Chúng liên tục bơm các chất trên ra khỏi tế bào, vào máu (mà ta gọi là tái hấp thu), hoặc từ máu vào tế bào để sau đó ra nước tiểu (gọi là bài tiết). Nhờ cấu trúc và chức năng khác nhau giữa màng đáy bên (ngăn cách bào tương và mao mạch quanh ống thận) nó cho phép quá trình vận chuyển có định hướng của nước và các chất hoà tan từ lòng ống thận sang bề mặt kia của tế bào ống thận (bề mặt tiếp xúc với mao mạch).

b) Các lực tham gia vào quá trình tái hấp thu

Hiệu suất của quá trình vận chuyển nói trên còn phụ thuộc vào các lực vật lý ở dịch kẽ và trong mao mạch quanh ống thận. Gồm có :

Vai trò áp lực thủy tĩnh (P_{TT})

http://tieulun.hopto.org

- P_{TT} ở mao mạch quanh ống thận: 13 *mm*Hg, nếu tăng lên sẽ cản trở tái hấp thu;

- P_{TT} ở dịch kẽ: 6 *mm*Hg, nếu giảm, sẽ giúp các chất trong tế bào dễ được bơm ra (để vào máu); nếu hiệu số của chúng ≥ +7 sẽ ngăn cản tái hấp thu.

Vai trò áp lực keo (P_k):

- P_k mao mạch quanh ống thận: 32 mmHg;

- P_k keo dịch kẽ : 15 mmHg;

Nếu hiệu số của chúng ≥ +17: sẽ hỗ trợ tái hấp thu.

Từ các trị số trên, có thể tính ra : P hấp thu chung, nếu đạt ≥ 10 mmHg sẽ đảm bảo hấp thu nước và các chất từ dịch kẽ vào mao mạch quanh ống thận.

3. CÁC BIỂU HIỆN BỆNH LÝ Ở NƯỚC TIỂU VÀ MÁU

3.1. NƯỚC TIỂU

Trong bệnh lý, nước tiểu có thể thay đổi về *lượng* hoặc về *thành phần*. Những thay đổi này có thể do nguyên nhân *tại* hay *ngoài* hệ tiết niệu.

3.1.1. Thay đổi số lượng nước tiểu

Số lượng nước tiểu 24 giờ của người bình thường rất thay đổi, có thể giao động trong khoảng 0,5 lít tới 2,0 lít, trung bình khoảng 1,0 tới 1,5 lít. Điều này tùy thuộc vào lượng nước đào thải theo hơi thở và theo mồ hôi tăng hay giảm. Cơ thể ưu tiên đào thải nước theo hơi thở (nếu không thế, sẽ thiếu oxy) và theo mồ hôi (nếu không, sẽ tăng thân nhiệt); còn thận do khả năng cô đặc của ống thận nên lượng nước tiểu rất thay đổi. Cụ thể, lượng nước tiểu chịu ảnh hưởng rõ rệt của :

- *Chế độ ăn uống* : nhiều nước hay ít nước;

- *Thời tiết* : nóng hay lạnh (mồ hôi);

- *Lao động cơ bắp* : cường độ cao hay thấp (mồ hôi và hơi thở).

Khi xem xét số lượng nước tiểu, cần kết hợp với tỷ trọng hoặc nồng độ các chất đào thải. Nếu lượng nước tiểu đủ 1 *lít/ngày* nhưng tỷ trọng rất thấp hoặc nồng độ urê chỉ bằng 1/3 mức bình thường, cơ thể vẫn bị ứ đọng chất cặn bã (bệnh lý); ngược lại, đào thải nước tiểu 0,5 *lít/ngày*, nhưng nồng độ creatinin cao gấp 3, vẫn là bình thường (không ứ đọng creatinin trong máu).

a) Đa niệu :

Đó là khi lượng nước tiểu trên 2 lit/ngày mà không do uống nhiều.

- Có thể do nguyên nhân tại thận, như :

+ *Xơ thận*, đa số gặp ở người già, hoặc ở bệnh nhân viêm kẽ thận mạn tính, viêm bể thận mạn tính : tổn thương viêm quanh ống thận gây ảnh hưởng xấu tới chức năng hấp thu natri (và nước) của nó.

http://tieulun.hopto.org

+ *Bệnh tiểu nhạt* (thể ngoại biên) : Tế bào ống thận kém nhạy cảm với ADH; là một thể hiếm gặp của tiểu nhạt

- Có thể do nguyên nhân ngoài thận, như :

+ *Bệnh tiểu nhạt* (thể trung tâm): lượng ADH giảm sút do vùng dưới đồi và tuyến yên kém sản xuất. Có thể bài tiết 25 lít nước tiểu mỗi ngày do ống lượn xa hầu như không tái hấp thu nước.

+ *Đa niệu thẩm thấu* : do tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ống thận gây cản trở sự hấp thu nước. Có thể gặp trong bệnh tiểu đường, khi truyền dung dịch manitol, hoặc khi sử dụng các thuốc lợi tiểu thẩm thấu...

b) Thiểu niệu:

Khi lượng nước tiểu dưới 0,4 lít/ngày; nếu không phải do giảm lưu lượng máu tới thận đưa đến giảm lọc (nguyên nhân *trước thận*) thì thường do nguyên nhân *tại thận* hoặc do nguyên nhân tắc đường dẫn niệu (*sau thận*).

- *Trước thận* : đói nước, mất nước, mất máu, xơ vữa động mạch thận... dẫn tới giảm áp lực lọc và lưu lượng máu ở cầu thận.

- *Tại thận* : Trong bệnh viêm cầu thận, cơ chế thiểu niệu do các cầu thận ứ đọng máu, cạn huyết tương tại chỗ để hình thành dịch lọc, trong khi khả năng hấp thu của ống thận vẫn tương đối bình thường; trong viêm ống thận, tế bào ống sưng phù hoặc bong ra, gây hẹp hoặc tắc ống then, lưu lượng qua thận rất kém.

- *Sau thận* : Sỏi, u có thể gây tắc nghẽn đường tiết niệu.

c) Vô niệu :

Mức độ nặng nhất của thiểu niệu. Là khi hoàn toàn không có nước tiểu tiết xuống bàng quang.Để nhấn mạnh tình trạng khẩn trương của vô niệu, có thể coi lượng nước tiểu 24 giờ dưới 0,3 lít đã là vô niệu.

Vô niệu cũng có thể do nguyên nhân :

- *Trước thận* (mất nước nặng);

- *Tại thận* (viêm cầu thận cấp diễn, viêm ống thận nặng nề);

- Nguyên nhân *sau thận* (tắc, từ đài-bể thận trở xuống)..

3.1.2. Thay đổi thành phần nước tiểu

a) Về lượng

Những thành phần bình thường vẫn có trong nước tiểu nay tăng hay giảm về *nồng độ* cần được xem xét kết hợp với *số lượng* nước tiểu 24 giờ. Từ hai yếu tố này có thể tính ra lượng tuyệt đối các chất thải ở nước tiểu 24 giờ. Đây là chỉ số quan trọng nhất. Tuy nhiên, vẫn cần đối chiếu nó với lượng các chất đó được đưa vào cơ thể trong 24 giờ. Chẳng hạn, lượng urê đào thải 24 giờ có thể thay đổi do :

Chế độ ăn nhiều hay ít protid.

Mức thoái triển protein và tế bào của bản thân cơ thể.

http://tieulun.hopto.org

Có thể do bệnh lý tại thận.

Nói chung, trong các bệnh có giảm chức năng thận thì lượng các chất đào thải giảm đi trong nước tiểu 24 giờ.

b) Về chất:

Sự xuất hiện những thành phần bất thường (gồm *hoà tan* và *hữu hình*) trong nước tiểu rất cần được lý giải vì nó có ý nghĩa lớn trong bệnh lý. Có thể do nguyên nhân *tại* hệ tiết niệu hay *ngoài* hệ tiết niệu.

- Protein-niệu

Lượng protein mất theo nước tiểu hàng ngày không đáng kể (150 mg), không phát hiện được bằng các nghiệm pháp đơn giản. Trong số trên, albumin chiếm 10% do cầu thận để thoát ra, còn lại chủ yếu là các protein do ống thận (tiết ra, hoặc không tái hấp thu được).

+ *Do nguyên nhân trước thận* : khi trong máu xuất hiện những phân tử protein kích thước đủ nhỏ, để có thể lọt qua cầu thận với số lượng vượt khả năng tái hấp thu của ống thận; hay gặp nhất là protein Bence-Jones trong bệnh đa u tủy xương - một bệnh có rối loạn sản xuất kháng thể.

+ *Do nguyên nhân tại thận :*

(1) Do lỗ lọc cầu thận rộng ra, chủ yếu gặp trong bệnh viêm cầu thận, đôi khi còn gặp do đứng lâu (ở người có thai hoặc có bất thường về tư thế cột sống) : phân biệt bằng xét nghiệm nước tiểu sau khi nằm nghỉ (buổi sáng). Trong thành phần protein-niệu, đa số là albumin vì chúng có kích thước phân tử tương đối nhỏ nên dễ sớm lọt ra khi có thay đổi kích cỡ lỗ lọc; nếu tổn thương cầu thận càng nặng thì tỷ lệ globulin càng cao. Lượng protein cao nhất (trên 1g/lít) hay gặp trong bệnh thận hư nhiễm mỡ.

(2) Do ống thận : nếu chức năng tái hấp thu protein kém, sẽ thấy lượng protein mất theo nước tiểu tăng lên, nhất là các protein có kích thước tương đối lớn.

+ *Do nguyên nhân sau thận*: Là do tổn thương hoặc viêm đường dẫn niệu khiến protein từ ổ tổn thương hoặc từ máu trong ổ viêm lọt vào. Tuy nhiên trường hợp này triệu chứng protein-niệu ít quan trọng mà nổi bật là cách thành phần bất thường khác trong nước tiểu: hồng cầu, bạch cầu, tế bào viêm, tế bào mủ...

http://tieulun.hopto.org

Phân loại protein niệu

1. Phân loại theo vị trí protein thoát ra :

- *Do ống thận* : các protein nhỏ (lysozym, chuỗi nhẹ, β_2-microglobulin, insulin, GH...) thoát qua cầu thận ở mức bình thường nhưng chức năng hấp thu của ống suy giảm.

- *Do cầu thận* : tăng tính thấm màng lọc.

2. Phân loại theo tình trạng :

- *Không phải bệnh lý :*

+ *Do tư thế* (đứng lâu)

+ Do sốt cao

+ Do lao động cơ bắp rất nặng...

- *Bệnh lý :*

+ *Do ống thận* : Di truyền (bệnh cystinosis, bệnh Wilson, nhiễm toan ống lượn gần, bệnh galactose-huyết...); Mắc phải : do một số kháng sinh, viêm thận kẽ, hoại tử ống thận, ngộ độc kim loại nặng, cystic diseases...

+ *Do cầu thận* : protein-niệu dai dẳng, không triệu chứng; hội chứng thận hư (dạng phân triển mesangial, dạng tối thiểu, dạng xơ hoá ổ);

viêm cầu thận;

do u;

do bẩm sinh.

- Hồng cầu-niệu

Bình thường, số lượng hồng cầu trong nước tiểu 24 giờ không đáng kể, không dễ quan sát dưới kính hiển vi (mỗi vi trường có thể gặp 3 hồng cầu). Addis đã ly tâm nước tiểu 24 giờ để thu cặn hồng cầu thấy người bình thường có khoảng 1,0-1,5 triệu/ngày (tính ra khoảng 800-1000/phút) còn bạch cầu khoảng 1000-2000/phút. Lớn hơn các con số trên là hồng cầu-niệu vi thể (không quan sát được bằng mắt thường); trường hợp thấy được hồng cầu qua màu sắc nước tiểu thì gọi là hồng cầu-niệu đại thể.

+ *Hồng cầu niệu trước thận* : rất hiếm; có thể gặp trong bệnh cảnh rối loạn đông máu nặng nề, gây xuất huyết toàn thân và nhiều nội tạng, gồm cả thận.

+ *Hồng cầu niệu tại thận.* Khi tổn thương đoạn bất kỳ nào của nephron đều có thể làm máu chảy vào lòng ống thận. Trong viêm cầu thận, viêm kẽ thận, viêm ống thận... hồng cầu niệu là một triệu chứng của một bộ phức hợp gồm trụ niệu, protein niệu và bạch cầu niệu. Trường hợp có viêm mủ ở thận thì hồng cầu-niệu là triệu chứng đi kèm với triệu chứng chính là có bạch cầu, bạch cầu thoái hoá và tế bào mủ ở nước tiểu.

+ *Hồng cầu niệu sau thận.* Do vỡ mạch máu vào đường dẫn niệu; hay gặp khi có sỏi, viêm nhiễm (ở bể-đài thận, niệu quản, bàng quang và niệu đạo) hoặc do chấn

http://tieulun.hopto.org

thương. Nghiệm pháp "ba cốc" giúp chẩn đoán vị trí xuất huyết : niệu đạo (cốc đầu có máu), bàng quang (cốc giữa) hay từ niệu quản trở lên (cả 3 cốc).

- Trụ niệu

Là cấu trúc vi thể trong nước tiểu có hình trụ, do protein bị đông vón lại theo khuôn của lòng ống thận. Điều kiện để xuất hiện trụ :

(1) Nồng độ protein trong nước tiểu đủ cao

(2) Lượng nước tiểu tương đối thấp, chảy chậm trong ống thận để có thời gian hình thành trụ.

(3) Có những thay đổi hoá-lý ở nước tiểu giúp cho protein dễ đông lại (ví dụ, giảm pH).

Hay gặp trụ niệu trong bệnh viêm cầu thận, thận hư nhiễm mỡ.

Tên gọi : Nếu trụ chỉ đơn thuần cấu tạo từ protein, được gọi là *trụ trong*, rất hay gặp trong bệnh thận hư nhiễm mỡ, bệnh đa u tủy xương... Trên cơ sở một trụ trong, nếu có bạch cầu bám vào trụ thì có tên *trụ hạt* (hay gặp khi viêm cầu thận); ngoài ra có thể gặp *trụ hồng cầu* (khi có hồng cầu niệu đáng kể), *trụ mỡ* (trong bệnh thận hư nhiễm mỡ), *trụ liên bào* (do tế bào ống thận bám vào)...

3.2. THAY ĐỔI Ở MÁU TRONG BỆNH THẬN

Nhiều thay đổi trong máu có thể được phản ánh ra nước tiểu; một chất tăng nồng độ trong máu có thể đưa đến tăng nồng độ trong nước tiểu. Ngược lại, nhiều bệnh thận có thể gây những hậu quả trong máu : cơ chế chung là kém đào thải ở thận đã gây tình trạng ứ đọng trong máu.

3.2.1. Tăng urê-huyết (nitơ-huyết). Hội chứng urê- huyết

- *Tăng nồng độ urê* trong máu gặp phổ biến trong các bệnh thận có giảm lọc. Mỗi ngày cơ thể tự thoái hoá một lượng protein đáng kể để tạo ra hàng chục gram urê nội sinh, chưa kể số urê có nguồn gốc ngoại sinh (từ protein thức ăn). Nhờ sự đào thải liên tục của thận, nồng độ urê-huyết bình thường chỉ khoảng 0,20 hay 0,30 *g/l* và sẽ tăng lên khi suy thận.

- *Hội chứng urê-huyết* : là một hội chứng lâm sàng, đặc trưng bằng bộ mặt nhiễm độc của người bệnh suy thận nặng, đe dọa đi vào hôn mê. Bản chất hoá học của hội chứng nay đã sáng tỏ.

Từ lâu đã biết tăng nồng độ urê-huyết luôn luôn gặp trong suy thận và đi kèm với nhiễm độc cơ thể; do vậy nồng độ *urê* trong máu được sử dụng như yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh thận và hội chứng nhiễm độc do thận cũng được gọi là "hội chứng urê-huyết". Tuy nhiên, về sau phát hiện bản thân urê không mang độc tính, do vậy người ta điều tra những chất thủ phạm thật sự gây ra hội chứng này. Kết quả, đó là :

(1) những sản phẩm chuyển hoá cuối cùng của các protein khác nhau trong cơ thể, với đặc tính chung về hoá học là đều chứa nitơ (N); do vậy chúng có tên hợp

http://tieulun.hopto.org

chất "nitơ không phải protein", hay "nitơ phi protein". Chẳng hạn, creatinin, acid uric và vài chất ít quan trọng khác. Chúng có thể tăng hàng chục lần sau 1-2 tuần ở con vật thí nghiệm bị cắt cả hai thận, hoặc ở bệnh nhân suy thận hoàn toàn

(2) ngoài ra, sự ứ đọng các sản phẩm acid cũng là yếu tố quan trọng tham gia tạo nên bộ mặt lâm sàng của hội chứng urê-huyết

(3) cuối cùng, trong hội chứng urê-huyết còn thêm những chất như các phenol, các sulfat, phosphat, kali, và các base guanidin.

3.2.2. Nhiễm acid-máu

Là một phần của hội chứng urê-huyết.Thận là cơ quan hàng đầu đào thải (bài tiết) acid (H^+), do vậy tăng acid máu là một trong những hậu quả sớm của bệnh thận. Trường hợp suy thận nặng có thể đưa đến nhiễm acid mất bù (giảm pH).

3.2.3. Thiếu máu

Ngoài giảm hồng cầu biểu kiến do phù, bệnh nhân suy thận còn thiếu máu thật sự do thiếu erythropoietin. Một số bệnh thận làm mất protein đáng kể, đưa đến suy dinh dưỡng làm thiếu máu thêm nặng.

3.2.4. Cao huyết áp

Nếu trong bệnh thận có giảm tưới máu cầu thận, có thể đưa đến tăng sản xuất renin làm tăng huyết áp.

4. THĂM DÒ CHỨC NĂNG THẬN

4.1. BIỆN PHÁP

4.1.1. Đo gián tiếp

Có thể thăm dò *gián tiếp* chức năng thận bằng cách :

a) Tính lượng đào thải của một số chất trong nước tiểu 24 giờ:

Cần có hai thông số : thể tích nước tiểu 24 giờ và nồng độ chất khảo sát. Nhiều chất có thể khảo sát : urê, creatinin, acid (H^+)... Tuy nhiên, nên nhớ rằng lượng trong nước tiểu của một chất không chỉ phụ thuộc vào chức năng thận mà còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố : chế độ ăn, cường độ chuyển hoá, cường độ hoạt động cơ bắp... Một chế độ ăn giàu protein có thể làm tăng urê.

b) Tốt hơn, thăm dò gián tiếp bằng cách đo nồng độ chúng trong máu:

c) Cũng có thể đo tỷ trọng nước tiểu:

- *Tỷ trọng nước tiểu:* Phụ thuộc vào lượng chất rắn hoà tan. Từ tỷ trọng và thể tích nước tiểu thải ra trong 24 giờ, ta có khái niệm về số lượng chất đào thải mà thận thải ra được hàng ngày.

- *Đo tỷ trọng trung bình* : Tức là tỷ trọng nước tiểu 24 giờ. Với chế độ ăn bình thường, lượng nước tiểu là trên 1 lít/24 giờ thì tỷ trọng nước tiểu từ 1,015-1,025, nghĩa là cơ thể đã loại trừ khoảng 20-25g chất thải/ngày.

http://tieulun.hopto.org

- *Đo tỷ trọng động học :* Bệnh nhân nằm tại giường với chế độ ăn có 500 ml nước/24 giờ; cứ 3 giờ hứng nước tiểu và đo một lần. Nếu bình thường, tỷ trọng nước tiểu phải giao động rõ rệt trong ngày; ví dụ : thấp nhất 1,012, cao nhất 1,028. Nếu tỷ trọng các lần đo ít chênh lệch gọi là *đồng tỷ trọng.*

+ Nếu *đồng tỷ trọng cao* : là giảm chức năng cầu thận trong khi chức năng cô đặc của ống thận vẫn tương đối bình thường; gặp trong viêm cầu thận cấp hay mạn tính;

+ Nếu *đồng tỷ trọng thấp* : có suy giảm khả cô đặc nước tiểu của ống thận. Có thể gặp trong xơ thận, một số viêm thận mạn.

4.1.2. Đo trực tiếp

a, Đo tốc độ lọc cầu thận (GFR : Glomerular Filtration Rate):

Đó là lưu lượng nước tính bằng ml/phút được cầu thận lọc sang ống thận.

- Ý nghĩa : Càng lọc được nhiều nước sang ống thận, càng loại trừ được nhiều chất cặn bã. Đây là chức năng chủ yếu của cầu thận.

Để đo GFR, người ta chọn một chất trong máu thoả mãn 3 điều kiện sau :

+ Có phân tử lượng nhỏ để tự do qua cầu thận

+ Hoàn toàn không bị phá hủy, hay biến đổi về hoá học

+ Hoàn toàn không được hấp thu khi đi qua ống thận

+ Hoàn toàn không bài tiết thêm từ ống thận vào nước tiểu.

Không một chất nội sinh nào thoả mãn các điều kiện trên. Người ta đã chọn thử nhiều chất ngoại sinh, như dextran sulphat, neutral dextran, DEAE, inulin và nhiều chất khác. Chất thoả mãn ở mức cao nhất cả 4 điều kiện trên là inulin, một glucid nhân tạo, phân tử lượng 5.500, không thay đổi công thức hoá học từ khi tiêm vào máu cho tới khi thải trừ theo nước tiểu.

Thực hành :

(1) tiêm truyền inulin liên tục vào máu để duy trì nồng độ ổn định trong huyết tương; đo nồng độ này, gọi là P (*mg/ml*)

(2) đo lượng inulin bài tiết theo nước tiểu trong 24 giờ (*mg*); muốn vậy, cần phải: thu nước tiểu 24 giờ và từ đó tính ra thể tích nước tiểu bài tiết trung bình trong một phút, gọi là V (*ml*); đo nồng độ inulin trong nước tiểu, gọi là U (*mg/ml*). U x V chính là lượng chất thải (ở đây là inulin) trung bình mỗi phút.

Có thể suy ra công thức tính GFR như sau :

GFR = (U x V) / P

GFR phụ thuộc chủ yếu vào giới và diện tích da (S). Một nam giới nặng 70 kg, cao 1,7 m, có diện tích da S = 1,73 m^2 thì GFR = 125 ml/phút. Ở nữ, kết quả giảm đi 10-15%. Nói chung, GFR bằng 20% lưu lượng huyết tương qua cầu thận.

http://tieulun.hopto.org

Đo GFR không thích hợp cho thực hành lâm sàng; do vậy sau khi nghiên cứu ở một số người bình thường, người ta lập ra công thức tính GFR với một số yếu tố tham gia nhưng để đơn giản hoá, có thể chỉ sử dụng diện tích da :

$$GFR = \frac{U \times V}{P} \times \frac{1,73}{S} \quad (ml/phút)$$

Thường GFR chỉ được đo trong nghiên cứu, dùng làm cơ sở so sánh chức năng thận người bệnh với "chuẩn".

b) Đo hệ số thanh lọc (clearance : sự lọc sạch)

Hệ số thanh lọc *của một chất* là thể tích huyết tương (*ml*) được thận lọc sạch chất đó trong một phút. Công thức tính và cách đo hệ số thanh lọc cũng giống như đo GFR; còn sự khác nhau chỉ là ở khái niệm :

- GFR là thể tích nước được cầu thận lọc sang ống thận trong một phút; còn hệ số thanh lọc của một chất là thể tích huyết tương được thận làm sạch chất đó trong một phút;

- Nếu chất đo cũng thỏa các điều kiện giống như inulin, thì kết quả số đo GFR và số đo hệ số thanh lọc như nhau; nếu chất thải được ống thận hấp thu lại (như urê) thì số đo hệ số thanh lọc nhỏ hơn GFR; ngược lại nếu chất thải được ống thận bài tiết thêm (như H^+, K^+, PAH) thì số đo hệ số thanh lọc lớn hơn GFR.

- Trong số các chất nội sinh, hay được đo hệ số thanh lọc hơn cả trong thực tiễn lâm sàng là urê (trước đây) và creatinine (hiện nay). Creatinin cho kết quả phù hợp nhất với tình trạng chức năng thận. Kết quả đo hệ số thanh lọc creatinine cũng cần được điều chỉnh theo cân nặng, tuổi và diện tích da để có thể so sánh với "chuẩn".

4.2. ÁP DỤNG

Trong những trường hợp thông thường, chỉ cần thăm dò gián tiếp; khi đã khẳng định có suy thận mới cần thăm dò trực tiếp (hệ số thanh lọc) nhằm đánh giá mức độ suy, giai đoạn suy và việc áp dụng chế độ điều trị (thuốc lợi tiểu, thận nhân tạo, ghép thận).

Tuy nhiên, trong suy thận cấp, vì triệu chứng đã quá rõ, bệnh nhân đang trong tình trạng rất nặng (khẩn cấp) người ta cũng tránh thăm dò trực tiếp. Như vậy thăm dò trực tiếp chủ yếu áp dụng trong suy thận mạn tính, với hệ số thanh lọc creatinin

5. SINH LÝ BỆNH CẦU THẬN VÀ ỐNG THẬN

Viêm cầu thận thực chất là viêm mạch máu ở cầu thận. Dựa vào diễn biến, tiên lượng và mô bệnh học người ta chia ra viêm cấp và viêm mạn tính; trong đó viêm thận mạn tính còn được chia thành ít nhất 4 nhóm khác nhau.

http://tieulun.hopto.org

5.1. VIÊM CẦU THẬN CẤP

5.1.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

a) Nguyên nhân :

- Là hậu quả rối loạn miễn dịch, hay gặp ở trẻ em, do một nhiễm khuẩn kéo dài (ở họng, amiđan, xoang mũi, da...) mà thủ phạm dễ gặp là liên cầu tan huyết A. Sau vài ba tuần nhiễm khuẩn, khi lượng kháng thể đã xuất hiện đủ để tạo thành *phức hợp miễn dịch* lưu hành lâu trong máu thì dễ gặp biến chứng viêm cầu thận cấp. Cơ chế là do phức hợp miễn dịch bị đào thải và lắng đọng ở các lớp tế bào của màng lọc cầu thận. Hình ảnh vi thể viêm cầu thận cấp ở người rất giống viêm trong thực nghiệm trên súc vật gây theo cơ chế miễn dịch : bằng cách tạo ra kháng thể chống cầu thận, hoặc tạo ra phức hợp miễn dịch lưu hành kéo dài trong máu.

b) Cơ chế bệnh sinh :

Sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch gây ra một số hậu quả :

(1) các tế bào cầu thận phân triển, nhất là tế bào biểu mô và tế bào mesangial

(2) Fc trong phức hợp miễn dịch hấp dẫn một số lớn bạch cầu tập trung tại cầu thận làm nhiệm vụ thực bào và phóng thích các enzym gây tiêu hủy.

(3) phối hợp với bạch cầu là sự hoạt hoá bổ thể tại chỗ. Đó là hai tác dụng gây viêm chủ yếu, mà đối tượng phá hủy là các lớp tế bào của màng lọc. Biểu hiện : sung huyết cầu thận; hồng cầu ứ đọng, dịch chuyển chậm lại, rồi ngừng. Sự thoát huyết tương làm máu ở cầu thận cô đặc dần; hồng cầu liên kết và vón tụ lại thành khối. Đa số cầu thận hoàn toàn không thực hiện chức năng lọc; số ít còn lại hoạt động kém, đồng thời để thoát protein và tế bào vào lòng ống thận do màng lọc bị tổn thương nặng nề.

- Người ta đã đo được hiệu giá cao các kháng thể chống liên cầu đi trước bệnh sinh của bệnh đồng thời phát hiện được phức hợp miễn dịch ở dạng lưu hành ở máu và dạng bám vào cầu thận, luôn luôn gặp giảm hoạt tính bổ thể trong huyết thanh và có mặt thành phần C3 ở phức hợp miễn dịch tại cầu thận. Như vậy, viêm cầu thận cấp thuộc typ III quá mẫn (xem Quá Mẫn, sách Miễn Dịch Học)

- Theo cơ chế trên, có thể gặp viêm cầu thận cấp (và mạn trong một số trường hợp) :

(1) Thực nghiệm : tiêm huyết thanh bò cho thỏ, sau vài ba tuần, khi xuất hiện kháng thể và hình thành phức hợp miễn dịch có 15 - 30% số thỏ bị viêm cầu thận cấp

(2) Trong bệnh lupus ban đỏ, rất nhiều bệnh nhân bị viêm cầu thận thứ phát mà sinh thiết thận cho thấy có lắng đọng phức hợp miễn dịch gồm acid nhân kết hợp với kháng thể chống nhân...

5.1.2. Biểu hiện và hậu quả

Diễn biến cấp. Thiểu niệu (hoặc vô niệu); nước tiểu có tỷ trọng cao, đục, đỏ, có chứa protein, hồng cầu, bạch cầu, trụ hạt... Trong máu, có ứ đọng các sản phẩm chuyển hoá (hợp chất nitơ phi protein và các acid, các muối vô cơ : natri, phosphat...)

http://tieulun.hopto.org

đưa đến tình trạng gọi là hội chứng "tăng urê-huyết", có thể gây hôn mê. Tăng áp lực thẩm thấu (chủ yếu do Na^+) đưa đến phù.

Tất cả, thể hiện bệnh lý ở cầu thận : suy giảm chức năng cấp diễn và nặng nề, còn chức năng ống thận ít bị ảnh hưởng hơn (vẫn còn khả năng cô đặc), thể hiện ở tỷ trọng nước tiểu rất cao.

5.2. VIÊM CẦU THẬN MẠN

5.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh

a) Về nguyên nhân:

Viêm mạn tính là nhóm bệnh tạp; một số ít do viêm cầu thận cấp tính chuyển sang nhưng đa số là viêm mạn tính từ đầu, như một thể bệnh riêng và rất hay tiến tới suy thận không đảo ngược. Nét chung nhất của viêm cầu thận mạn tính là viêm mạch máu cầu thận (các lớp khác nhau của màng lọc) thể hiện ở phản ứng phân triển tế bào. Nguyên nhân chưa thật sáng tỏ trong mọi trường hợp : đã nghĩ đến tự miễn, quá mẫn typ III, hậu quả của một số bệnh hệ thống, có tính gia đình ...

Dựa vào mô bệnh học, người ta chia viêm thận mạn thành 4 hoặc 5 nhóm khác nhau tùy theo sự phân triển rơi vào toàn bộ hay từng cấu phần của màng lọc; và phân triển có tràn lan hay không.

- *Thể phân triển tràn lan* (diffuse proliferative) : dưới kính hiển vi, các loại tế bào ở màng lọc phân triển mạnh mẽ, nhất là tế bào nội mạc và tế bào trung gian. Xảy ra tràn lan khắp thận. Kết quả phổ biến của sự phân triển này là cầu thận tiến tới xơ hoá, teo đi và mất chức năng. Có lắng đọng phức hợp miễn dịch (IgG và bổ thể) ở giữa các lớp màng lọc, nhưng không đặc hiệu. Rất hiếm thấy bằng chứng nhiễm khuẩn hoặc từ viêm thận cấp chuyển sang. Đây là thể nặng nhất, hay tiến tới suy thận hoàn toàn.

- *Thể phân triển từng ổ* (focal proliferative) : giống trên, nhưng nhẹ hơn thể trên rất nhiều vì đa số cầu thận vẫn bình thường. Triệu chứng hay gặp nhất chỉ là hồng cầu-niệu vi thể và protein-niệu vi thể.

- *Thể phân triển màng đáy* (membrano-proliferative): không rõ nguyên nhân; một số trường hợp liên quan nhiễm khuẩn và gia đình. Đa số có giảm hoạt tính bổ thể do trong máu có "yếu tố thận chống C3" (C3NeF = C3 nephretic factor) : đó là một yếu tố có khả năng gây hoạt hoá bổ thể theo đường thứ hai, do vậy chỉ làm giảm nồng độ từ C3 trở đi, còn C1, C2 và C4 vẫn tương đối bình thường.

- *Thể viêm cầu màng* (membranous glomerulo-nephretis) : chỉ có màng cơ bản phân triển do phức hợp miễn dịch chỉ lắng đọng ở đây, còn các lớp tế bào vẫn bình thường. Liên quan đến nhiều bệnh hệ thống đã và đang mắc : giang mai, toxoplasmose, viêm gan (A, B), sốt rét, carcinom... Có thể khỏi viêm thận loại này nếu chữa tốt các bệnh gây ra nó.

- *Thể viêm cầu phân triển tế bào mesangial* (mesangial proliferation) :

Phức hợp miễn dịch lắng đọng chọn lọc ở lớp tế bào này.

http://tieulun.hopto.org

Viêm cầu thận mạn còn là hậu quả của bệnh lupus ban đỏ hệ thống, và cũng gồm nhiều thể, được Tổ chức Y tế Thế giới phân loại như sau:

- *Nhóm I* : không có tổn thương mô học ở thận;
- *Nhóm II* : viêm thận tế bào mesangial (do) lupus (mesangial lupus nephritis);
- *Nhóm III* : viêm thận lupus phân triển ổ (focal proliferation lupus nephritis);
- *Nhóm IV* : (diffuse proliferation lupus nephritis); hay gặp nhất và nặng nhất;
- *Nhóm V* : viêm thận lupus màng (membranous lupus nephritis); hiếm gặp.

b) Về bệnh sinh:

Diễn biến chung : sau phân triển, cầu thận bị xơ hoá, mất dần cấu trúc, một số bị "hoá trong" (hyalin-hoá), do vậy toàn bộ nephron (do cầu thận này khởi đầu) cũng thoái hoá theo, gồm ống thận và mạng mao mạch quanh nó. Tốc độ phân triển và xơ hoá tùy thuộc vào từng thể bệnh. Phải mất đi trên 70% nephron mới có một số biểu hiện lâm sàng. Thực tế, cơ thể vẫn không ứ đọng natri và nước khi số nephron chỉ còn dưới 30% hay thậm chí 20%.

Nói chung, tiến trình diễn biến qua một số bước. Ban đầu, chỉ một số nephron thoái hoá không hồi phục, các nephron còn lại vẫn duy trì được sự hằng định nội môi về các chất cặn bã, H^+, phosphat, natri và nước (không tích đọng trong cơ thể). Tuy nhiên, số nephron vẫn tiếp tục giảm đi, thận thích nghi bằng cách phì đại các nephron còn lại. Về lâu dài, các cầu thận phì đại đều tiến dần tới xơ hoá, gánh nặng chức năng được trao cho số ít cầu thận còn lại, khiến tốc độ phì đại và xơ hoá càng nhanh hơn. Người ta cho rằng ở đây có một *vòng bệnh lý* tự duy trì.

5.2.2. Biểu hiện, hậu quả

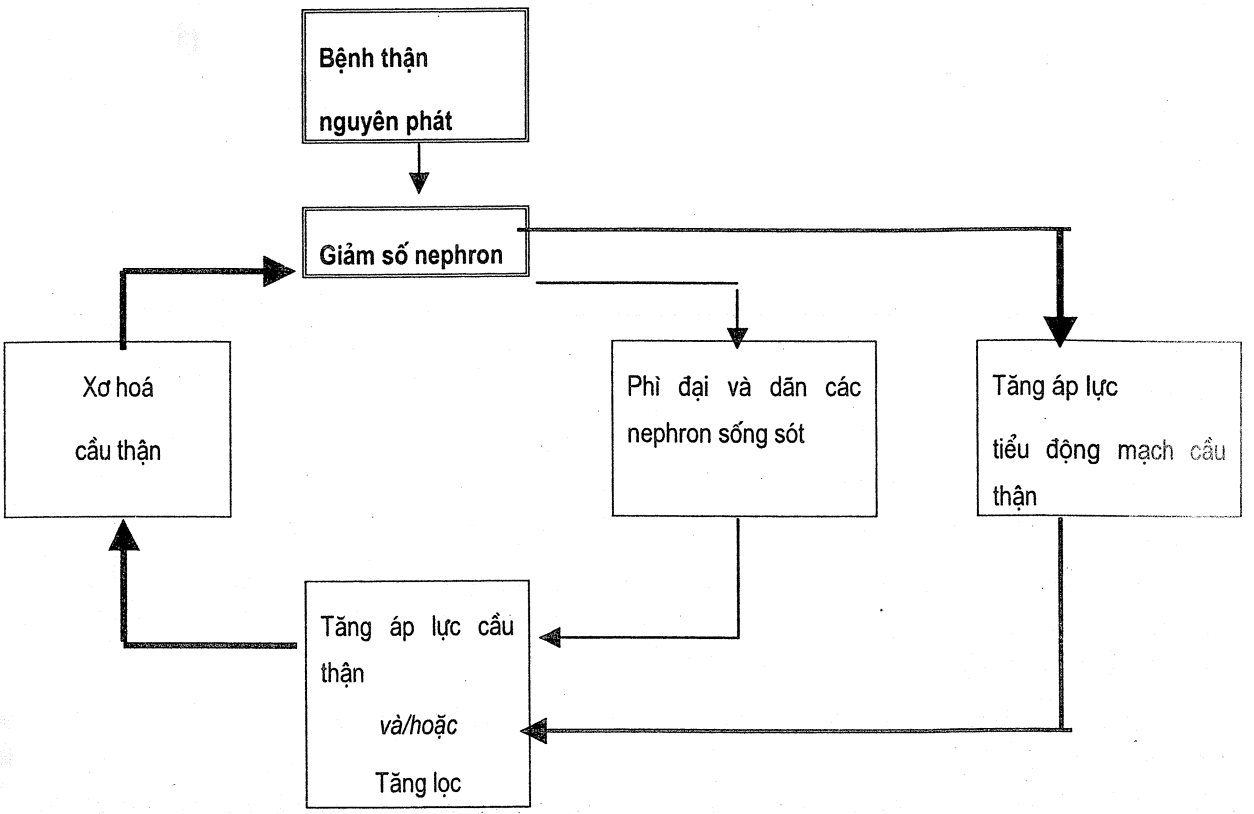
Khi số nephron giảm tới hạn (trên 70%), dịch lọc cầu thận cũng giảm tới mức không chứa đủ lượng chất thải cần thiết, khiến chúng ứ đọng trong máu. Sớm nhất là creatinin và urê; tiếp đó là acid và nhiều chất khác; cuối cùng là natri và nước. Chức năng thận suy giảm nặng dần sẽ xuất hiện hội chứng gọi là "tăng urê-huyết" : nhiễm độc nội sinh.

5.2.3. Vòng bệnh lý đưa đến suy thận mạn tính

Viêm thận mạn đưa đến suy thận mạn không hồi phục. Theo các kết quả thu được trong lâm sàng và thực nghiệm, người ta đưa ra một mô hình *vòng bệnh lý*, mà yếu tố khởi động là áp lực máu tăng cao ở động mạch (và mao mạch) cầu thận, gây dãn mạch ở đó, làm tăng lưu lượng máu. Đây là phản ứng thích nghi giúp cho mỗi cầu thận lọc được nhiều dịch, đồng thời phì đại thêm. Tuy nhiên, tăng áp lực máu và tăng dịch lọc lại đẩy nhanh quá trình xơ hoá và mô xơ sẽ bóp nghẹt cầu thận. Gánh nặng chức năng trao cho số ít cầu thận còn sót lại, càng đẩy nhanh tốc độ xơ hoá; cuối cùng dẫn đến suy thận không hồi phục với quả thận teo lại rõ rệt.

Dưới dây là sơ đồ tóm tắt vòng bệnh lý.

http://tieulun.hopto.org



Sơ đồ vòng bệnh lý tự duy trì đưa đến suy thận trong viêm cầu thận mạn tính

5.3. THẬN HƯ NHIỄM MỠ

Gọi thế, vì chức năng giữ protein của cầu thận suy giảm đồng thời ở tế bào ống thận có hiện tượng nhiễm mỡ. Dưới kính hiển vi quang học, cấu trúc cầu thận bình thường, do vậy trước đây người ta cho rằng albumin thoát được qua cầu thận là do nó thay đổi cấu hình; tuy nhiên, khi truyền albumin của người thường cho người bệnh : nó vẫn bị cầu thận lọc ra nước tiểu đầu.

Thực chất, thận hư nhiễm mỡ là viêm cầu thận siêu vi thể, tràn lan, chỉ thấy được tổn thương bệnh lý dưới kính hiển vi điện tử. Tổn thương sớm nhất là sự dãn rộng của các lỗ lọc cầu thận khiến protein dễ dàng thoát ra, khiến huyết tương mất protein, có thể đến mức làm nồng độ chất này trong huyết tương giảm xuống mà chế độ ăn và sự sản xuất của gan không bù đắp được. Lượng protein trong nước tiểu nói lên phạm vi tổn thương cầu thận. Lượng dịch lọc từ cầu sang ống bình thường, do vậy không có ứ đọng chất đào thải trong cơ thể và không phù do tăng áp lực thẩm thấu, mà phù là do giảm áp lực keo trong máu. Chức năng ống thận bình thường.

Các rối loạn khác cũng bắt nguồn từ mất protein huyết tương : lipid-huyết cao, phù, suy dinh dưỡng, thiếu máu... nhưng không nhiễm acid và không có hội chứng urê-huyết. Chính do lipid-huyết tăng lên, làm nồng độ lipid trong dịch lọc cầu thận

http://tieulun.hopto.org

tăng theo, sẽ tới lúc vượt khả năng tái hấp thu của ống thận : biểu hiện bằng mỡ tích đọng trong bào tương ống thận, dưới cái tên "nhiễm mỡ".

Tuy nhiên, trong thực tế cũng hay gặp thể bệnh kết hợp thận hư nhiễm mỡ với một số thể viêm cầu thận khác. Bệnh cảnh sẽ là sự kết hợp triệu chứng hai bệnh này. Do vậy, chúng được coi có cùng cơ chế bệnh sinh.

5.4. VIÊM ỐNG THẬN CẤP

Rất nhiều nguyên nhân cụ thể gây viêm ống thận và chỉ có viêm cấp mà không có viêm mạn tính. Chung quy, các nguyên nhân đều thông qua một số ít cơ chế để gây tổn thương và hoại tử cho ống thận, trong đó có hai cơ chế quan trọng nhất :

- Thiếu máu, thiếu nuôi dưỡng (nhất là thiếu oxy); ví dụ, mất nước nặng, mất máu cấp, suy tim, suy hô hấp nặng; tắc mạch thận, dập nát cơ rộng (giải phóng myoglobin làm tắc ống thận), tan huyết nặng (hemoglobin có thể làm tắc ống then)...

- Một số độc chất có ái tính với hệ enzym hết sức phong phú ở tế bào ống thận : muối kim loại nặng (chì, thủy ngân), độc chất trong gan cóc, mật cá trắm; endotoxin trong nhiễm khuẩn gram âm, một số thuốc.

Viêm ống thận đưa đến suy thận cấp diễn, chỉ một thời gian ngắn đã đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Thiếu máu thận gây viêm ống thận trong 50% trường hợp, còn độc chất chiếm 35% số trường hợp, còn lại do viêm cầu thận cấp (5%) và viêm thận kẽ (10%).

6. SUY THẬN

Là hậu quả của nhiều bệnh thận khác nhau, trong đó thận không thực hiện được đầy đủ chức năng của nó, trước hết là chức năng đào thải, biểu hiện bằng sự ứ đọng trong cơ thể các chất cặn bã và các chất thừa khác. Suy thận, nếu kéo dài, còn thể hiện bằng cao huyết áp và thiếu máu.

Người ta chia ra : suy thận cấp và suy thận mạn tính, tuy theo quá trình diễn biến.

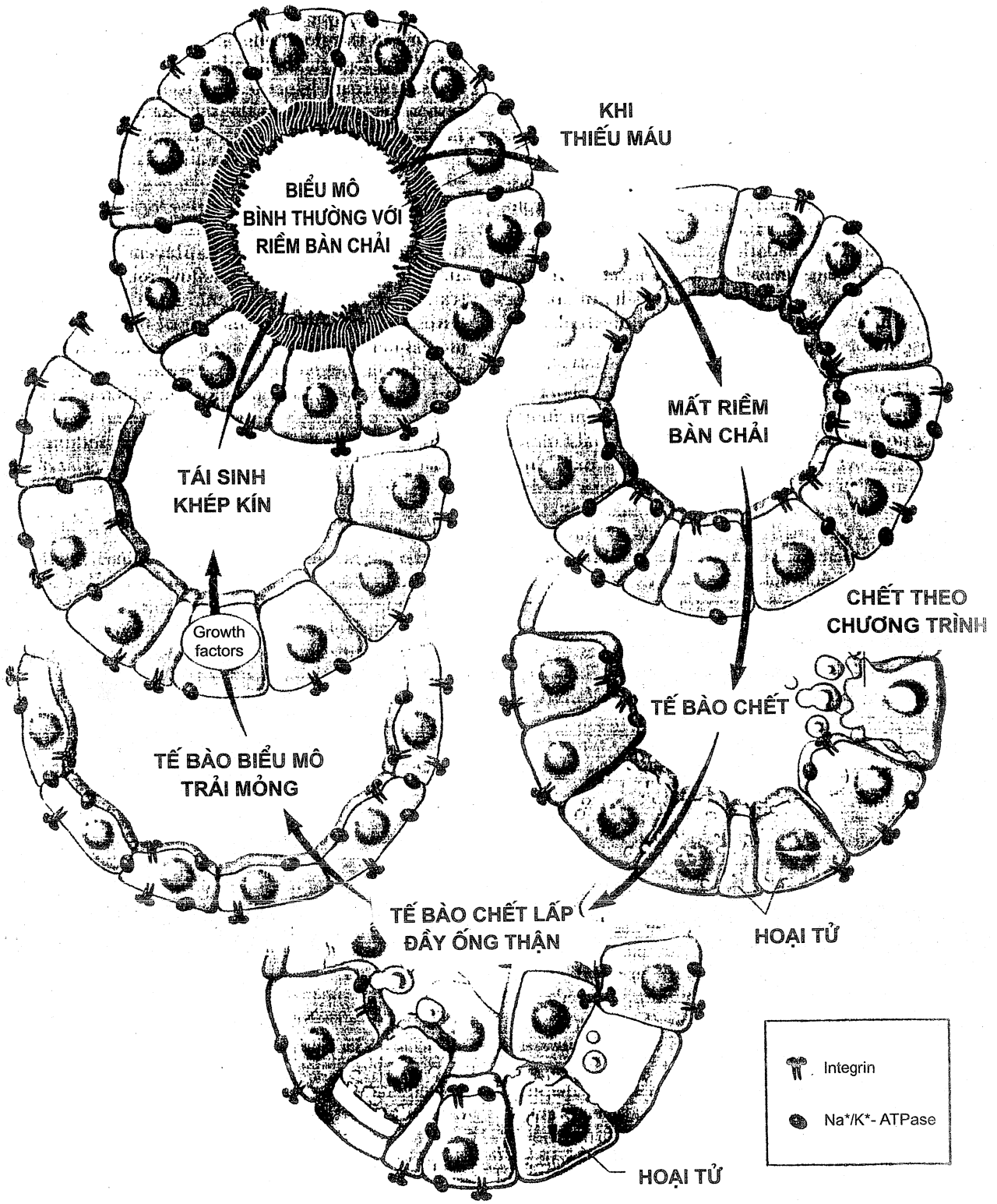
6.1. SUY THẬN CẤP

Giảm nhanh chóng chức năng thận (sau vài giờ đến vài ngày) đẩy bệnh nhân vào tình trạng nguy hiểm; tỷ lệ tử vong hiện nay có thể lên tới 60%, nhưng nếu được cứu sống thì hoàn toàn không có di chứng.

6.1.1. Nguyên nhân trước thận

Chủ yếu do lượng máu tới thận suy giảm nặng nề, do vậy thận bị thiếu oxy và nhạy cảm nhất với tình trạng này là các tế bào ống thận. Chúng thoái hoá và hoại tử hàng loạt, có thể đưa đến tử vong do nhiễm độc các chất đào thải. Tuy nhiên, với sự tái sinh mạnh mẽ của ống thận, nếu giải quyết được nguyên nhân thiếu oxy thận, chức năng thận sẽ hồi phục hoàn toàn, không di chứng.

http://tieulun.hopto.org



Sự tái và phục hồi chức năng của ống thận

Chú thích:

1. Ống thận với các tế bào bình thường có bờ bàn chải. Khi thiếu máu, biểu hiện sớm nhất là mất bờ bàn chải

2. Nhiều tế bào chết (theo chương trình và hoại tử). Hậu quả là ống thận bị xác tế bào lấp kín, vách ống hở làm nước tiểu thông với máu. Tế bào sống sót trải mỏng ra, tái sinh, khép kín ống thận, Thực chất cấp cứu suy thận cấp là duy trì sự sống cơ thể đến ngày ống thận phục hồi chức năng

http://tieulun.hopto.org

Phân loại và cơ chế nguyên nhân trước thận

Có 4 nhóm nguyên nhân cụ thể:

- *Giảm thể tích máu* : mất máu (đứt mạch), mất nước nặng nề (qua tiêu hoá hay qua thận). Các cơ chế bù trừ được huy động tối đa, nếu vẫn không đảm bảo được lưu lượng máu qua thận sẽ dẫn đến suy thận cấp.

- Giảm cung lượng tim : khi suy tim nặng, chèn ép tim, loạn nhịp nặng nề...

- *Do tụt huyết áp nặng và kéo dài* : sốc, trụy, co thắt đột ngột mạch thận...

- *Do các bệnh hệ thống* đưa đến rối loạn tự điều hoà mạch tại thận (tiểu đường, cao huyết áp, thuốc ức chế enzym vận chuyển, thuốc kháng viêm...) tạo điều kiện cho suy thận cấp ở người cao tuổi hoặc khi có tụt huyết áp; một số thuốc khác gây ức chế sản xuất prostaglandin (chất duy trì tuần hoàn cầu thận), ví dụ kháng viêm, tạo điều kiện suy thận cấp ở người đang suy thận mạn tính

6.1.2. Nguyên nhân tại thận (intrinsic renal failure)

Phân loại : có 4 nhóm nguyên nhân cụ thể.

1) Do mạch lớn ở thận : huyết khối động mạch thận, huyết khối tĩnh mạch thận, viêm mạch thận, xơ vữa, hội chứng tan huyết urê cao (Hb đông vón trong vi mạch thận). Tế bào ống thận phản ứng bằng trương phù, hoại tử, bong ra làm lấp lòng ống, đồng thời nơi hoại tử làm nước tiểu trong lòng ống trực tiếp vào máu. Hệ số thanh lọc hay GFR giảm rất thấp (5 hay 10 ml/phút).

2) Do cầu thận : viêm cầu thận cấp (do liên cầu và do nhiễm khuẩn nói chung), viêm cầu thận phân triển màng, viêm thận do tử ban Henoch-Scholein, viêm cầu thận do lupus hệ thống... Cơ chế chung là rối loạn vi tuần hoàn tại cầu thận và sau đó ống thận gây giảm GFR (chỉ còn 10 hay 20% mức chuẩn).

3) Do ống thận : viêm ống thận cấp (do thiếu máu tại thận, do nhiễm độc: kim loại nặng, hoá chất : một số kháng sinh, hoá chất chống phân bào, mất cá trắm, gan cóc); do tinh thể acid uric, do tan huyết dữ dội, dập nát cơ rộng (Hb hay myoglobin đông vón trong ống thận). Cơ chế hoại tử tương tự như trên.

4) Do viêm thận kẽ cấp diễn : dị ứng, thuốc (kháng sinh, lợi tiểu, kháng viêm), viêm thận mủ, u di căn tới mô kẽ thận...

Trên lâm sàng, thấy thuốc cần phân biệt suy thận do bản thân thận hay do nguyên nhân trước thận. Có thể dựa vào các chỉ số sau (bảng dưới)

http://tieulun.hopto.org

Chỉ số	Nguyên nhân trước thận	Nguyên nhân tại thận
Bun/Creatinin máu	>20 *mg*	<10 *mg*
Tỷ trọng nước tiểu	>1,020	<1,020
Độ thẩm thấu nước tiểu	>500 *mOsm*	<300 mOsm
Na^+ nước tiểu	<20 *mEq/lit*	>40 *mEq/lit*
Tỷ lệ bài tiết Na^+	<1%	>?

6.1.3. Nguyên nhân sau thận

Rất hiếm gặp; sỏi, u, chèn ép đường tiết niệu chỉ gây suy thận mạn tính, vì chúng phát triển tương đối chậm, trừ trường hợp gây tắc đột ngột cả hai bên. hoặc tắc ở chỗ hợp nhất (u tiền liệt tuyến gây chít cổ bàng quang).

6.1.4. Cơ chế bệnh sinh

- Tế bào ống thận tổn thương, thoái hoá và hoại tử đưa lại các hậu quả :

+ Tế bào phồng to, làm chít hẹp hoặc tắc ống thận (vô niệu)

+ Tế bào hoại tử, bong ra, làm lấp ống thận, và quan trọng hơn là làm nước tiểu chảy trực tiếp vào máu đem theo chất đào thải

+ Sự ứ trệ cấp diễn nhiều sản phẩm độc : H^+, hợp chất nitơ (hội chứng urê-huyết cấp diễn). Xem thêm suy thận mạn tính.

+ Các chất có hoạt tính của viêm giải phóng vào máu.

Một thống kê cho thấy suy thận cấp do thiếu máu thận chiếm 50% trường hợp, do độc chất chiếm 35%, còn lại do viêm cầu thận cấp (5%) và viêm kẽ thận (10%). Nó cho ta khái niệm về sự phân bố nguyên nhân.

6.2. SUY THẬN MẠN

Chức năng thận giảm dần, diễn biến kéo dài, do số cầu thận giảm đi tuy nhiên khi triệu chứng suy thận đã biểu lộ trên lâm sàng và trên xét nghiệm là thời điểm đã có tới 70% số cầu thận bị xơ hoá và hoàn toàn không còn hoạt động chức năng.

6.2.1. Các biểu hiện

- Trung thành và khách quan nhất biểu hiện suy thận mạn tính là sự giảm dần hệ số thanh lọc;

- Sau đó là sự tích đọng ngày càng tăng các sản phẩm chuyển hoá chứa nitơ. Hàng đầu là creatinin và urê (còn gọi là BUN : blood urea nitrogen). Bản thân creatinin không độc, nhưng sản phẩm thoái hoá của nó có độc tính (các chất creatinin, sarcosin, methylguanidun);

http://tieulun.hopto.org

- Ngoài ra, các sản phẩm chuyển hoá khác như: Acid guanido-succinic, acid uric, chất có nhân phenol, các amin... cũng gia nhập nhóm này để tạo thành một phức hệ có tên "độc tố urê-huyết" (uremic toxins) có khả năng gây ra một số triệu chứng thần kinh, như : Nhức đầu, buồn nôn, mệt mỏi, run cơ, ngứa, dị cảm... được coi là tiền triệu của "hội chứng urê-huyết" và bước đầu đe dọa hôn mê (do) thận. Người ta còn kể thêm các chất độc từ ống tiêu hoá và các sản phẩm phân tử nhỏ khác (500-12.000 dalton);

- Kali, natri và nước vẫn được điều chỉnh tương đối tốt, chỉ tăng lên đến mức bệnh lý khi hệ số thanh lọc đã giảm rất nặng : <10 *ml/phút*. H^+ cũng tăng tương đối chậm, nhờ vốn kiềm lớn trong cơ thể, nhất là ở xương; tuy nhiên nhiều trường hợp có thể dẫn đến nhiễm acid mất bù và góp phần quan trọng đưa đến hôn mê.

- Bao giờ cũng có thiếu máu và nhiều trường hợp có cao huyết áp đến mức cần xử lý.

6.2.2. Đánh giá chức năng thận trong suy mạn

- *Tốt nhất* là đo hệ số thanh lọc (GFR).

- *Nếu không được*, có thể theo dõi nồng độ các chất trong máu:

Creatinin, urê (giá trị nhất, vì không tái hấp thu)

(2) Phosphat, urat, H^+... (tạm được, vì tái hấp thu một phần và vì ống thận có bài tiết)

(3) Natri, chlorid (kém giá trị, vì tái hấp thu mạnh). Khi mất tới 30% nephron nhưng nước và natri trong cơ thể vẫn bình thường.

6.2.3. Ảnh hưởng của suy thận mạn tới các dịch cơ thể

Phụ thuộc vào 2 yếu tố:

(1) Lượng nước và thức ăn đưa vào cơ thể

(2) Mức độ suy thận.

Do vậy, chế độ ăn uống rất quan trọng đối với suy thận.

Nếu một người hoàn toàn suy thận vẫn sử dụng chế độ ăn uống như bình thường thì dịch ngoài tế bào sẽ tương tự như sau : Tăng rõ nhất là hợp chất nitơ, sau đó là K^+, nước, Na^+, H^+, Phenols, HPO_4^{2-} và SO_4^{--} ; còn HCO_3^- thì giảm nhiều.

Hậu quả và biểu hiện quan trọng của tình trạng trên gồm có :

(1) Phù toàn thân (do giữ muối và nước)

(2) Nhiễm acid

(3) Nồng độ cao các hợp chất nitơ phi protein trong máu

(4) Tăng nồng độ các chất đào thải khác (phenols, sulfat, phosphat, kali, các base guanidin. Phức hợp cận lâm sàng này tham gia "hội chứng urê-huyết cao" (*Uremia*), bên cạnh các triệu chứng lâm sàng.

http://tieulun.hopto.org

6.2.4. Hội chứng urê-huyết (Uremia)

Thoạt đầu, coi urê là thủ phạm gây hội chứng nhiễm độc nội sinh trong suy thận, sau mở rộng đến các hợp chất nitơ khác (sản phẩm chuyển hoá cuối của protein). Chúng có thể tăng hàng chục lần sau 1-2 tuần suy thận toàn bộ và song song với mức độ suy mạn tính; do vậy hay được theo dõi để đánh giá, nhất là creatinin và urê.

6.2.5. Nhiễm acid (acidose) trong suy thận mạn

Mỗi ngày cơ thể sản xuất các acid chuyển hoá, cũng như các kiềm chuyển hoá và chúng trung hoà nhau. Tuy nhiên, lượng acid sản xuất ra vượt lượng kiềm khoảng 50-80 millimol và được thận đào thải. Suy thận, tùy mức độ, làm tích đọng một phần hay toàn phần số acid này trong các dịch cơ thể. Tổng vốn kiềm (các hệ thống đệm) của cơ thể có thể thanh toán 500-1000 millimol acid; còn hợp chất phosphat ở xương có thể đệm một vài ngàn millimol ion hydrogen (H^+). Khi kho kiềm của cơ thể bị sử dụng cạn kiệt, pH máu sẽ giảm nhanh, gây hôn mê và chết nếu pH dưới 6,8. Khi suy thận hoàn toàn thì sau 10-12 ngày lượng H^+ có thể tăng đến mức gây chết.

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH TUYẾN NỘI TIẾT

Mục tiêu

1. Trình bày về stress và hội chứng thích ứng chung: định nghĩa, các giai đoạn.

2. Nói các rối loạn nội tiết trong tăng, giảm glucose máu.

3. Nêu vai trò nội tiết trong tăng, giảm calci máu.

4. Nêu vai trò của nội tiết tới việc thay đổi huyết áp động mạch.

5. Nêu vai trò của nội tiết trong rối loạn điều hoà thân nhiệt.

6. Trình bày vai trò của adrenalin và glucocorticoid trong cơ chế đề kháng chung.

7. Nêu các nghiệm pháp phân biệt ưu / thiểu năng thật và giả, tại tuyến và ngoài tuyến.

MỞ ĐẦU

Rối loạn chức năng nội tiết biểu hiện dưới 3 dạng bệnh lý :

- **Ưu năng**: lượng hormon ở *dạng hoạt động* có nồng độ vượt giới hạn nhu cầu sinh lý. Nhiều trường hợp tổng lượng hormon trong máu rất thấp mà vẫn biểu hiện ưu năng, do đa số ở dạng hoạt động.

- **Nhược năng** (suy): giảm hoặc không có hormon ở dạng hoạt động. Nhiều trường hợp nồng độ hormon rất cao trong máu nhưng vẫn biểu hiện lâm sàng bằng các triệu chứng nhược năng, đó là do hormon tồn tại ở dạng kết hợp (bị bất hoạt).

- **Rối loạn chức năng** : do sai sót enzym tham gia sản xuất hormon. Chẳng hạn, trong hội chứng *sinh dục-thượng thận* bẩm sinh, do rối loạn enzym nên có giảm sản xuất cortisol nhưng lại tăng sản xuất androgen.

Trong thực nghiệm, ngoài cách cắt bỏ tuyến hoặc tiêm hormon liều cao (để gây *nhược năng* hoặc *năng* tuyến), người ta còn gây được *rối loạn chức năng* tuyến bằng các hoá chất tác động lên hệ enzym của tuyến.

1. NGUYÊN NHÂN BỆNH LÝ NỘI TIẾT

Bệnh lý nội tiết do nhiều nguyên nhân gây ra. Thường do :

- *Thần kinh*: ví dụ, khi tổn thương *chức năng* hay *thực thể* vùng dưới đồi và các trung tâm cao hơn chi phối chức năng vùng dưới đồi;

- *Chấn thương* : trực tiếp hay gián tiếp vào tuyến;

- *Hoại tử* : do tắc mạch, hoá chất, độc tố; thường đưa đến nhược năng

- *U* : lành hay ác tính, thường dẫn đến ưu năng;

- *Viêm tuyến;*

http://tieulun.hopto.org

- *Nhiễm khuẩn* : toàn thân hoặc tại tuyến;

- *Ngộ độc* : toàn thân và tại tuyến ;

- *Hoá chất* hủy tế bào tuyến.

- *Rối loạn tuần hoàn tuyến* (tắc mạch, huyết khối...);

- Tình trạng *đói*, hoặc *thiếu nguyên liệu* sản xuất cho từng tuyến. Ví dụ thiếu Iod (với tuyến giáp), thiếu cholesterol bẩm sinh (với thượng thận);

- *Tia xạ* : chiếu trực tiếp vào tuyến hay vào toàn thân;

- *Miễn dịch bệnh lý* : hầu hết là tự miễn, chẳng hạn trong bệnh tiểu đường ở người trẻ tuổi, hoặc ưu năng tuyến giáp basedow;

- *Di truyền* : thường gây bệnh nội tiết thuộc nhóm rối loạn chức năng;

2. VAI TRÒ TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC TUYẾN TRONG BỆNH SINH NỘI TIẾT

2.1. MỐI QUAN HỆ TƯƠNG TÁC

Mỗi tuyến nội tiết hoạt động trong sự tương tác (điều hoà, hiệp đồng, kiềm chế) của nhiều tuyến khác. Do vậy một tuyến hoạt động bệnh lý sẽ dẫn đến phản ứng chuỗi, có thể nhiều hướng, lôi kéo một hay nhiều tuyến cũng bị thay đổi chức năng. Chẳng hạn, suy sinh dục có thể gặp trong bệnh tiểu đường ; ưu năng vỏ và tủy thượng thận có thể gây ưu năng thứ phát (và sau đó là suy) tế bào beta của đảo tụy; thực nghiệm cắt tuyến giáp dẫn đến suy tuyến sinh dục và vỏ thượng thận ; sau cắt tinh hoàn có cường vỏ thượng thận,...là những ví dụ.

Một tuyến có thể tiết nhiều hormon, một hormon có thể có nhiều tác dụng cụ thể, biểu hiện bằng những thay đổi khác nhau về sinh lý và hoá sinh. Do vậy, người ta hay chia ra :

- *Các hormon có tác dụng **hiệp đồng*** : Cortisol, adrenalin, GH hiệp đồng trong gây tăng glucose huyết; adrenalin và thyroxin trong sản nhiệt...

- *Các hormon **đối kháng*** : ở chó, khi cắt tụy sẽ gây tiểu đường, nếu đồng thời cắt cả thượng thận thì tiểu đường sẽ rất nhẹ. Như vậy, hai tuyến này là đối kháng trong điều hoà glucose huyết.

Một hormon có thể hiệp đồng với hormon khác về một tác dụng cụ thể nhưng lại đối kháng về tác dụng khác. Chẳng hạn, adrenalin và cortisol hiệp đồng trong gây tăng glucose huyết nhưng mỗi thứ lại chi phối một phản ứng thích nghi đối lập nhau : tích cực và tiêu cực (xem dưới). Việc phân hormon thành hiệp đồng và đối kháng nhiều khi chỉ mang tính hình thức. Trong cơ thể, dù hiệp đồng hay đối kháng, các hormon vẫn phối hợp để thực hiện một chức năng chung nào đó, biểu hiện bằng những thay đổi sinh học (sinh lý, hoá lý, hoá sinh) phù hợp, nhằm giúp cơ thể thực hiện một chức năng nhất định, hoặc để cơ thể có thể thích nghi tốt nhất với sự thay đổi của ngoại môi, nội môi. Ví dụ insulin và glucagon là *đối lập* nhau về tác dụng gây thay đổi nồng độ glucose huyết nhưng chúng *hiệp đồng* để glucose huyết khỏi quá thấp hoặc quá cao (ngoài bữa ăn và trong bữa ăn).

http://tieulun.hopto.org

Do vậy, sự *rối loạn quan hệ tương tác* giữa các hormon cũng là một cơ chế bệnh sinh quan trọng. Chẳng hạn tiểu đường có thể là hậu quả của thiếu insulin hay của ưu năng vỏ thượng; tăng nồng độ Ca^{++} có thể do ưu năng cận giáp hay thiểu tiết calcitonin (của tuyến giáp).

Chức năng ***"cho phép"*** (permissible function) cũng có vai trò rất lớn trong sinh lý và bệnh lý nội tiết. Đó là tác dụng của một hormon đảm bảo những điều kiện tối ưu cho (các) hormon khác thể hiện hoạt tính sinh học của nó (chúng). Chẳng hạn, khi thiếu vắng insulin thì tác dụng kích thích của somatotropin (STH) cũng không biểu hiện được, mặc dù hai hormon này không được xếp loại là hiệp đồng. Ví dụ khác : sau cắt thượng thận thì tác dụng của adrenalin tiêm vào sẽ rất mờ nhạt nhưng sẽ phục hồi mạnh mẽ nếu tiêm phối hợp với liều cực nhỏ cortisol - mặc dù hai hormon này cũng không được xếp loại là hiệp đồng trong gây co mạch

2.2. VAI TRÒ TỰ MIỄN TRONG BỆNH SINH CÁC TUYẾN NỘI TIẾT

Hệ miễn dịch có thể chống lại tuyến bằng tự miễn. Hậu quả thường là nhược năng nhưng đôi khi là ưu năng, hay rối loạn chức năng tuyến.

Ưu năng, nếu kháng thể kích thích vào thụ thể, vào tế bào nhu mô hoặc hệ enzym sản xuất hormon của tuyến. Trong thực nghiệm, có thể tiêm cho con vật các kháng huyết thanh "gây độc tuyến" : nếu liều nhỏ, có thể làm cho tuyến (sinh dục, thượng thận hay tụy... tùy loại kháng huyết thanh) tăng cường sản xuất hormon ; trái lại, liều cao sẽ gây tình trạng nhược năng.

Rất nhiều bệnh nội tiết ở người đã được chứng minh là có cơ chế tự miễn thực sự (xem thêm bài : Bệnh tự miễn - sách giáo khoa Miễn dịch học).

2.3. CÁC CƠ CHẾ CƠ BẢN CỦA BỆNH LÝ NỘI TIẾT

Có 3 cơ chế cơ bản (dựa vào *cấp độ* tổn thương của hệ nội tiết):

- **Rối loạn từ trung ương** : rối loạn xuất phát từ thần kinh (nhất là *vùng dưới đồi*) và từ *tuyến yên*. Từ đó, các tuyến nội tiết khác (phụ thuộc tuyến yên và vùng dưới đồi) sẽ hoạt động rối loạn.

- **Rối loạn tổng hợp (sản xuất) và bài tiết hormon** : tức rối loạn xảy ra trong bản thân tuyến (nguyên nhân có thể *tại tuyến* hoặc từ *ngoài tuyến*).

- **Rối loạn sau bài tiết** : sau khi hormon đã được sản xuất và tiết ra, có thể gặp rối loạn do *vận chuyển* trong máu, hoặc do *thực hiện tác dụng ở* cơ quan đích, hoặc do *thoái biến* hormon (quá nhanh hay quá chậm).

2.3.1. Rối loạn điều hoà trung ương

Vài ví dụ :

- Chấn thương tâm lý có thể là nguyên nhân suy sinh dục hoặc ưu năng tuyến giáp. Khi kích thích hoặc phá hủy một số trung tâm hệ limbic, cấu trúc lưới, hoặc não trung gian có thể gây giảm (hay mất) bài tiết hormon.

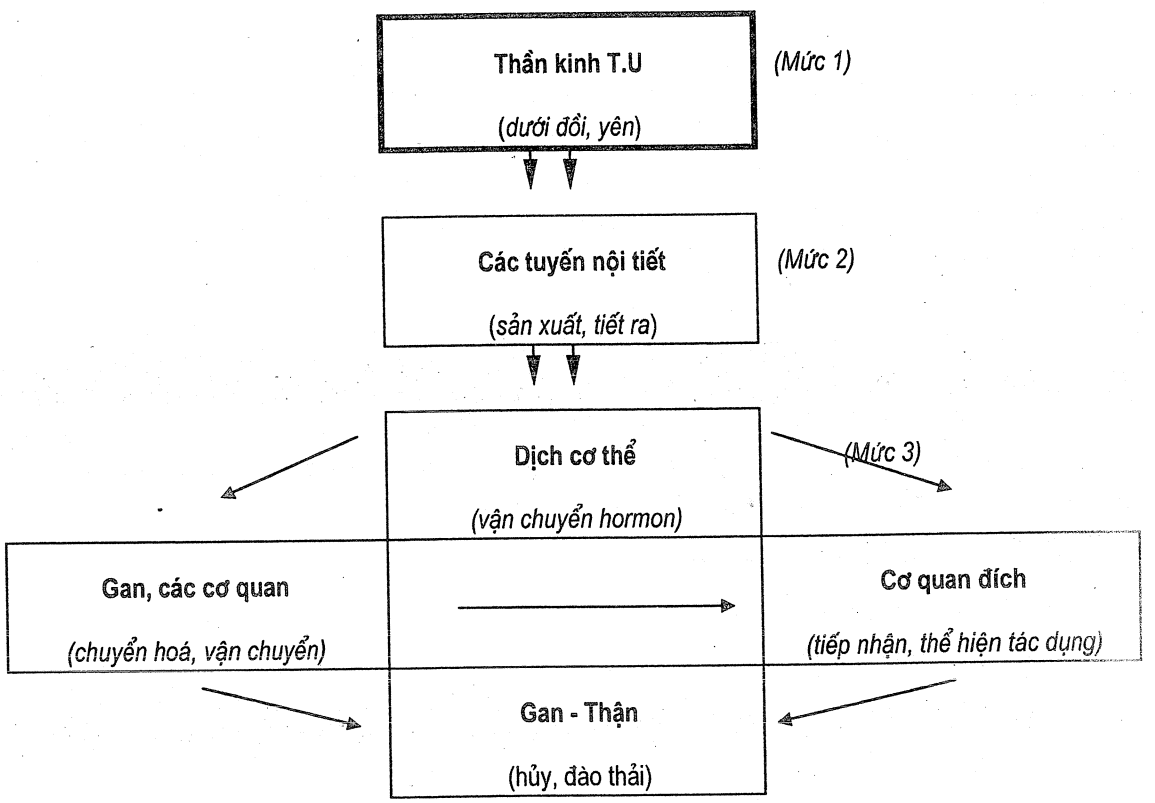
http://tieulun.hopto.org

- Kích thích điện vào dây phế vị (bên phải) làm tăng tiết insulin, còn vào dây giao cảm thì gây tăng tiết adrenalin, v.v..

Sự điều hoà trung ương được thực hiện bằng 2 đường : *thể dịch* và *dẫn truyền.*

- *Đường thần kinh - thể dịch* : qua tuyến yên. Tổn thương rơi vào vùng dưới đồi (hoặc các trung tâm phía trên trực tiếp chỉ huy vùng này). Chính vùng dưới đồi có các trung tâm điều hoà tiết hormon tuyến yên và qua đó, điều hoà các tuyến cấp thấp hơn. Do vậy, tổn thương các trung tâm của vùng dưới đồi thường gây ra trạng thái bệnh lý rối loạn đa tuyến.

Bảng xếp loại các cơ chế rối loạn nội tiết



Ở vùng dưới đồi có những tế bào *thần kinh tiết*, sản xuất ra các *yếu tố giải phóng* (releasing factors) có bản chất peptid, với tác dụng gây kích thích hoặc gây ức chế thùy trước tuyến yên (do vậy còn có tên là *liberin* hoặc *statin*). Người ta đã phát hiện được các chất như corticoliberin, thyroliberin, somatoliberin, gonadoliberin, prolactoliberin, melanoliberin... hoặc prolacto -statin, somatostatin, melanostatin...

Các *hormon thần kinh* này theo sợi trục (axon) của tế bào thần kinh đổ vào phần giữa vùng dưới đồi, để rồi theo mạch máu tới thùy trước tuyến yên. Còn các hormon thùy sau tuyến yên thì do các tế bào nhân lớn ở phía trước vùng dưới đồi sản xuất ra, cũng theo các sợi trục xuống tích lũy ở tuyến này (vasopressin-ADH,

http://tieulun.hopto.org

ocytocin). Do vậy, tùy vị trí tổn thương ở vùng dưới đồi mà có sự biểu hiện khác nhau của rối loạn nội tiết, có thể gặp trong thực nghiệm cũng như trong lâm sàng. Để chẩn đoán đầy đủ, không chỉ đo hormon của các *tuyến thực hiện* mà còn phải đo hormon của *tuyến chỉ huy* (yên), kể cả thăm dò chức năng tuyến yên bằng các liberin, statin...

- Một số rối loạn nội tiết còn do cơ chế *điều hoà ngược* (feed back : nuôi dưỡng ngược). Về sinh lý, sự cân bằng nội tiết (từng tuyến hoặc đa tuyến) có thể được thực hiện theo cơ chế tự điều hoà.

Cụ thể, khi một tuyến cấp thấp tiết ra lượng hormon đủ lớn thì chính nồng độ hormon này sẽ kìm hãm tuyến yên tiết ra một hormon tương ứng. Do vậy, dễ giải thích khi sử dụng lâu corticoid sẽ làm tuyến thượng thận teo lại, còn khi cắt bỏ một tuyến thượng thận sẽ làm tuyến thứ hai phì đại.

Ảnh hưởng qua lại giữa tuyến yên (hay vùng dưới đồi) và các tuyến cấp thấp cũng được dùng để giải thích nhiều biểu hiện rối loạn nội tiết ở lâm sàng. Chẳng hạn trong bệnh Cushing thì cơ chế bệnh sinh khởi đầu là sự *tăng* ngưỡng kích thích của các nơron vùng dưới đồi đối với tác dụng ức chế của nồng độ corticosteroid, do đó có tăng tiết corticotropin (ACTH) làm cho quá sản (thứ phát) vỏ thượng thận. Đây là một ưu năng thượng thận không phải do bản thân tuyến, mà do nguyên nhân " ngoài tuyến".

Trường hợp khác: Bình thường, ở trẻ em thì chức năng sinh dục chưa "chín", được giải thích là do giảm ngưỡng gây ức chế lên vùng dưới đồi của testosteron. Do vậy, khi ngưỡng này tăng lên (ở tuổi dạy thì) cơ thể sẽ phát dục. Trong bệnh lý, ngưỡng này tăng quá sớm (hay quá muộn) sẽ gây hội chứng chín sinh dục sớm (hay muộn). Cơ chế, cũng là từ thần kinh trung ương.

2.3.2. Rối loạn sản xuất và bài tiết hormon

a) Ưu năng và nhược năng:

- Nguyên nhân "tại tuyến"

Nếu các quá trình bệnh lý tại chỗ làm cho một tuyến thay đổi hoạt động, dẫn đến ưu năng hay nhược năng tuyến đó thì được xếp loại là do nguyên nhân "tại tuyến". Liên quan đến tình trạng bệnh lý này gồm có :

+ Teo, hoại tử

+ Phì đại và quá sản của tuyến (u lành, u ác)

+ Ức chế hay hoạt hoá toàn bộ hệ men của tuyến

+ Đủ hay thiếu điều kiện và vật liệu để sản xuất hormon...

Khi một tuyến *ưu năng* theo cơ chế này, ví dụ do u, nó sẽ không giảm sản xuất hormon khi ta cắt hẳn nguồn kích thích từ tuyến yên. Cũng như vậy, một tuyến bị *thiểu năng* do teo, hoặc hoại tử, vẫn không đáp ứng lại dù kích thích từ tuyến yên rất mạnh. Điều này được sử dụng như một nguyên lý để thăm dò, chẩn đoán một tuyến ưu năng (nhược năng) là do nguyên nhân "tại tuyến" hay "ngoài tuyến".

http://tieulun.hopto.org

b) Rối loạn chức năng tuyến:

Thường do hệ enzym bị sai sót trong chuỗi phản ứng tổng hợp hormon mà nguyên nhân thường gặp là di truyền; và cũng có trường hợp là do mắc phải: ví dụ trường hợp của hội chứng thượng thận - sinh dục (adrenogenital), hoặc suy chức năng giáp (hypothyreose).

c) Rối loạn tốc độ hình thành và tiết hormon :

Thường do thay đổi độ nhạy cảm của tuyến với sự điều hoà thần kinh và thể dịch. Chẳng hạn, khi giảm số lượng thụ thể với luteotropin trên màng tế bào kẽ của tinh hoàn (do dùng nhiều choriogonadotropin ngoại sinh làm tuyến bị kích thích kéo dài), sẽ dẫn đến đáp ứng kém với gonadotropin nội sinh và làm giảm sản xuất testosteron. Ví dụ khác : khi nồng độ progesteron tăng kéo dài trong máu sẽ gây giảm sút tính nhạy cảm của tế bào gonadotropocyte ở tuyến yên đối với releasing factor của luteotropin.

Nguyên nhân của thay đổi độ nhạy cảm của một tuyến còn có thể do rối loạn trong phân bố thần kinh dinh dưỡng của tuyến đó. Chẳng hạn, sau khi cắt thần kinh giao cảm sẽ làm thay đổi phản ứng đáp ứng của vỏ thượng thận đối với kích thích do corticotropin (ACTH).

Với những tuyến nằm ngoài sự điều khiển của tuyến yên thì vai trò thể dịch của máu là rất quan trọng. Tế bào bêta của đảo tụy đáp ứng với tăng nồng độ glucose bằng cách tăng sản xuất insulin, kết quả là làm giảm (ngăn ngừa tăng quá mức) nồng độ glucose-máu. Tình trạng giảm calci máu sẽ là tác nhân kích thích đối với cận giáp để nó sản xuất parathyrin. Rối loạn tự điều hoà của chúng dẫn đến sự thay đổi hoạt tính nội tiết.

d) Thiểu năng tương đối và tuyệt đối :

Người ta còn chia ra thiểu năng nội tiết *tương đối* và *tuyệt đối*.

Thiểu năng tương đối khi nhu cầu hormon tăng cao nhưng tuyến đáp ứng không đủ. Trong hen phế quản và một số tình trạng dị ứng, dù thượng thận đã tiết rất mạnh nhưng cơ thể vẫn đòi hỏi thêm nhiều hormon. Thiếu insulin tương đối gặp khi cơ thể động vật bị chiếu xạ neutron; lúc này nhu cầu insulin tăng vọt nhằm loại trừ sự mất cân bằng chuyển hoá năng lượng và glucose (do quá thừa glucocorticoid). Tiêm insulin sẽ cải thiện tình trạng trên, cứu sống con vật.

Trong các trường hợp thiếu tương đối hormon, có thể đánh giá tiềm năng sản xuất của tuyến bằng những nghiệm pháp phù hợp. Chẳng hạn truyền glucose ưu trương (để gây một tải lớn) sau đó đo insulin trong máu sẽ cho phép phát hiện ở bệnh nhân tiểu đường tiềm tàng (hoặc béo phì) sự suy giảm hoặc cạn kiệt tiềm năng sản xuất insulin.

2.3.3. Rối loạn vận chuyển, chuyển hoá và thực hiện tác dụng sinh học

Đây là những rối loạn ở *ngoài tuyến*, vì trong khi đó tuyến vẫn sản xuất được lượng hormon bình thường, vẫn đáp ứng với các kích thích.

http://tieulun.hopto.org

a) Do rối loạn vận chuyển:

- Đa số hormon vận chuyển trong máu dưới dạng gắn vào protid thành phức hợp. Ví dụ, hormon tuyến giáp gắn với một globulin (có tên *thyroxin-binding globulin: TBG*) ; androgen với *testosteron-oestradiol binding globulin: TOBG* ; oestrogen với globulin trên và cả với albumin; còn cortison và progesteron thì với *transcortin*... Mức độ gắn thường đạt 98% tổng số một hormon trong máu, giúp nó khỏi bị bất hoạt và phân hủy. Còn 2% hormon tự do chính là dạng đang hoạt động (phát huy hoạt tính). Nếu số này tăng lên sẽ gây bệnh lý giống như ưu năng.

Người ta đã biết nhiều loại bệnh lý nội tiết xuất phát từ sự thay đổi nồng độ protein của máu. Chẳng hạn, ưu năng giáp có thể gặp chỉ vì thiếu loại globulin vận chuyển thyroxin, mặc dù tuyến giáp không tăng tiết hormon. Ở phụ nữ, tình trạng nam hoá có thể xuất hiện do giảm khả năng gắn testosteron-oestradiol vì thiếu loại globulin vận chuyển tương ứng.

Để chẩn đoán chính xác và sâu hơn về cơ chế loại ưu năng này thì sau khi chẩn đoán sơ bộ ưu năng tuyến bằng lâm sàng, người ta còn phải đo nồng độ hormon trong máu (sẽ thấy không cao) từ đó, sẽ tìm hiểu thêm về dạng tồn tại của hormon : phát hiện ra tỷ lệ cao của dạng hormon tự do.

b) Có kháng thể chống hormon trong máu :

- Đây cũng là một nguyên nhân hay gặp, gây những biểu hiện giống như thiểu năng tuyến, gây bất hoạt hormon trong dịch thể

- Ngoài ra, những bất thường về *chuyển hoá* hormon cũng hay gặp (trong suy gan, viêm-xơ gan: làm giảm tốc độ hủy các hormon oestrogen, ADH...; trong các trạng thái khác làm tăng hay giảm hoạt tính enzym chuyển hoá hormon).

c) Sự tác dụng của hormon lên cơ quan đích :

Được thực hiện bằng ba cách chính :

- Ảnh hưởng lên độ thấm của màng sinh học tế bào đích ;

- Kích thích hoặc ức chế các enzym nội bào ;

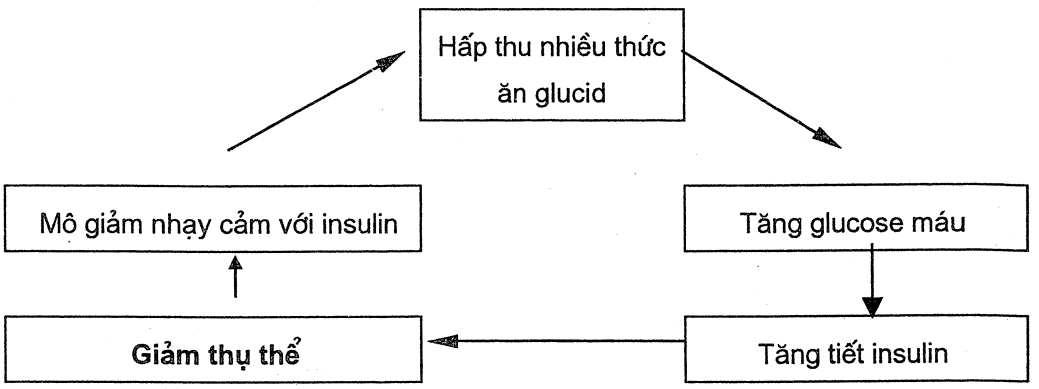
- Ảnh hưởng lên bộ máy di truyền của tế bào đích.

Một khâu bắt buộc trước đó đối với các hormon là chúng phải gắn vào thụ thể ở màng tế bào đích và từ đó tác động vào nội tế bào thông qua hệ thống adenyl-cyclase. Một số hormon, như steroid, thì lại vào thẳng bào tương và gắn với thụ thể ở đó, để rồi được chuyển vào nhân, gắn với tiếp nhận thể (acceptor) của chromatin, làm thay đổi hoạt tính các gen, dẫn đến sản xuất những enzym và protein nhất định.

Rối loạn tiếp nhận hormon ở tế bào đích sẽ làm thay đổi tác dụng hormon. Trong chứng *thiếu bẩm sinh thụ thể* với androgen sẽ xuất hiện các dấu hiệu nữ hoá tinh hoàn : đặc trưng biểu hiện nữ hoá ở một nam giới có tinh hoàn sản xuất đủ (hay thừa) testosteron. Ở nữ, cũng gặp tình trạng nam hoá lông do tăng độ nhạy của các nang lông với androgen nội sinh.

Tính kháng insulin ở người béo phì cũng được giải thích theo cách tương tự : do phản ứng với việc ăn uống quá dư thừa chất glucid, số lượng thụ thể với insulin *giảm đi*, do đó làm giảm độ nhạy cảm của mô với insulin và càng làm nồng độ glucose tăng cao. Vòng luẩn quẩn là càng giảm số thụ thể.

http://tieulun.hopto.org



(Bệnh sinh chứng kháng insulin ở người béo phì - theo Cahn và Rott).

2.3.4. Cơ chế thích nghi bù

Trong bệnh sinh nội tiết, tồn tại cả cơ chế *tổn thương* và *bù trừ*. Ví dụ: Cắt một tinh hoàn thì bù trừ và hồi phục biểu hiện ở sự phì đại, quá sản của tinh hoàn còn lại. Sự bù trừ có thể rất mạnh mẽ : dù cắt bỏ phần lớn nhu mô vỏ thượng thận, nó vẫn hoạt động bù để không có dấu hiệu gì về thiểu năng.

Cơ chế ở đây vẫn là do sự *điều hoà ngược* với tuyến yên.

Một cơ chế điều hoà khác, rất hiệu quả : tác động vào khâu gắn hormon với globulin tải ở máu. Ví dụ, khi suy thượng thận, glucocorticoid sẽ tăng cường gắn với transcortin, giúp nó chậm bị phân hủy. Ngược lại, khi thượng thận ưu năng thì lượng hormon gắn với transcortin sẽ giảm đi, giúp cho hormon (thừa, ở dạng tự do) mau bị chuyển hoá và đào thải.

Ngoài ra, sự tăng (hay giảm) hoạt tính enzym chuyển hoá hormon (chủ yếu là các enzym ở gan) cũng giúp cho sự phân hủy hormon nhanh hơn (hay chậm hơn), góp phần vào cơ chế điều hoà.

Bảng tóm tắt bệnh sinh các tuyến nội tiết

Bệnh sinh các rối loạn nội tiết		
	Chiều hướng thay đổi	
Mức độ tổn thương	*Khi thiểu năng*	*Khi ưu năng*
* Điều hoà cấp trung ương		
- *Kích thích*	yếu đi	mạnh lên
- *ức chế*	mạnh lên	yếu đi
* Hình thành và tiết hormon	giảm	tăng
* Gắn với chất protein tải ở máu	tăng	giảm
* Tiếp nhận ở tế bào, độ nhạy của mô	giảm	tăng
*Bất hoạt (chuyển hoá, đào thải) hormon	tăng	giảm

http://tieulun.hopto.org

Từ những rối loạn thuộc nội tiết, đã hình thành những quá trình *bệnh sinh ngoài nội tiết*. Chẳng hạn thiếu tương đối hay tuyệt đối một hormon, như glucocorticoid, có thể đưa đến viêm khớp, hen. Tăng huyết áp còn có thể do quá thừa các hormon nói trên hoặc thừa aldosteron và catecholamin...

3. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HỆ DƯỚI ĐỒI - YÊN

3.1. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN YÊN

3.1.1. Thiểu năng thùy trước của tuyến yên

Thiểu năng hoàn toàn gặp trong cắt bỏ thực nghiệm, cắt toàn phần hoặc cắt riêng thùy trước (còn gọi là *thùy tuyến*), với các hậu quả tương tự như bệnh lý ở người. Ở động vật trẻ sẽ xuất hiện cả một phức hợp triệu chứng do rối loạn chuyển hoá và điều hoà nội tiết trong phạm vi toàn cơ thể. Biểu hiện bề ngoài dễ thấy nhất là ngừng lớn và ngừng phát triển, với chiều dài của xương chỉ bằng 2/3 của nhóm chứng, nếu không được điều trị bổ sung bằng somatotropin và thyrotropin. Các rối loạn khác là do thiếu hormon của các tuyến cấp dưới (do teo giáp, thượng thận và sinh dục) : yếu ớt, lười vận động, giảm chuyển hoá cơ bản, xu hướng giảm glucose máu, giảm thân nhiệt, giảm huyết áp, giảm đề kháng với tác nhân bệnh lý...

Ở người, *thiểu năng toàn bộ tuyến yên* có thể do *bẩm sinh*, *hay mắc phải* : u, hoại tử sau đẻ, chấn thương nền sọ, viêm, huyết khối, nhiễm vi rút. Nếu tổn thương tuyến từ thời kỳ bào thai đến trước dạy thì, sẽ gây chứng lùn, không chín sinh dục, thiểu năng giáp, giảm chuyển hoá, giảm đề kháng.

Khi tuyến bị hủy trên 95%, ở người lớn sẽ xuất hiện "suy mòn do yên", tức là bệnh Simmond : gầy rộc, teo giáp, teo thượng thận và sinh dục, teo cơ và nội tạng ; rối loạn cấu tạo xương, răng, tóc, rối loạn chức năng thực vật, giảm glucose máu, tăng nhạy cảm với insulin. Đa số các rối loạn trên là do thiếu somatotropin (GH) và corticotropin (ACTH).

Trường hợp *suy giảm từng hormon* của thùy trước sẽ làm thiểu năng một hormon tương ứng của tuyến cấp dưới.

Chẳng hạn, *thiếu riêng thyrotropin* sẽ gây teo và thiểu năng tuyến giáp. Riêng thiếu GH sẽ gây chứng lùn xiếc, hay "lùn tuyến yên". Tình trạng giảm tổng hợp protein toàn thân đưa đến teo cơ, mô liên kết, gây biểu hiện già nua, ốm yếu, cơ quan sinh dục nhi tính. *Còn thiếu riêng hormon hướng sinh dục* dẫn tới *hội chứng nhi tính*: cơ quan sinh dục không chín, mất các dấu hiệu sinh dục phụ. *Thiếu ACTH* sẽ có teo tuyến thượng thận vỏ.

3.1.2. Ưu năng thùy trước tuyến yên

Chứng khổng lồ (gigantisme) hay **đại cực** (acromegalie): tùy thuộc tuổi. Đều do tiết quá mức somatotropin từ các tế bào ái toan của tuyến.

Đại cực xuất hiện khi ưu năng xảy ra vào lúc cơ thể đã đủ lớn, đã hết sụn ở đầu xương. Cơ thể phát triển không cân đối, nét mặt thô kệch, các đầu xương (cực) rất lớn, đồng thời có to cả nội tạng (gan, lách, tim...): đó là do sự phát triển màng xương

http://tieulun.hopto.org

và các mô mềm. Cơ chế : do lượng GH tăng (có thể gấp 100 lần bình thường) làm acid amin dễ gia nhập tế bào (do tăng thấm), đẩy nhanh quá trình tổng hợp protein và giảm giáng hoá, đồng thời giảm tích mỡ, tăng phân hủy lipid (lipolyse) và tăng huy động lipid (tăng NEFA ở máu) tạo ra nhiều thể cetonic từ gan. Cũng do GH, có tăng đường huyết, giảm khả năng dung nạp glucose, giảm tính nhạy với insulin.

Với mô liên kết, xương, sụn, GH có tác dụng kích thích tạo ra oxyprolin (vật liệu quan trọng nhất của collagen) và chondroitin sulfat. Các tác dụng này, và nhiều tác dụng khác của somatotropin được tăng cường nhờ một chất do gan tiết ra, gọi là somatomedin.

Một dạng khác của ưu năng thùy trước yên là *bệnh Cushing*, do tiết nhiều corticotropin làm thượng thận tiết nhiều cortisol và các glucocorticoid khác. Ưu năng sinh dục và ưu năng giáp cũng có thể do yên: đây là các ưu năng thứ phát (*ngoài tuyến*).

3.1.3. Rối loạn chức năng thùy sau tuyến yên (thùy thần kinh)

a) Tiết nhiều ADH (vasopressin) :

Có thể gây giữ nước trong cơ thể. Hormon này cũng có vai trò quan trọng trong vô niệu phản xạ (ví dụ khi shock), trong phù nề, nhất là khi xơ gan (gan : nơi bất hoạt và hủy ADH). Nó cũng góp phần làm tăng trương lực mạch, tăng nhẹ huyết áp, do vậy trước đây hormon này có tên vasopressin.

b) Thiếu ADH:

Gặp khi tổn thương nhân *trên thị*, nhân *bụng bên* của vùng dưới đồi, hoặc tổn thương con đường liên hệ *dưới đồi - tuyến yên*.

Thiểu tiết ADH đưa đến bài tiết nhiều nước tiểu (loãng), khát và giảm huyết áp. Số nước tiểu tới 3 - 8 lít, hoặc kỷ lục có thể đạt trên 30 lít/ngày.

Đặc biệt, một số bệnh nhân vẫn có nồng độ ADH bình thường (hoặc còn cao) trong máu. Cơ chế, có thể do hormon ở dạng không hoạt tính, hoặc do mô đích (ống thận xa) kém nhạy cảm. Đây là thiểu năng *giả*.

3.1.4. Bệnh lý thần kinh - nội tiết

Bệnh lý tuyến yên có thể do tổn thương ở tuyến yên, hoặc ở cao hơn : *vùng dưới đồi*, nghĩa là sự *tổn thương thần kinh* ảnh hưởng tới nội tiết.

Ví dụ trong bệnh đái nhạt, trong rối loạn sinh trưởng hoặc sinh dục, ta rất hay gặp rối loạn chức năng hệ *dưới đồi - tuyến yên*. Chẳng hạn, tổn thương nguyên phát tế bào ái toan (u) với triệu chứng tăng GH (khổng lồ) thường kèm theo đái nhạt. Trong các bệnh gọi là "thuần yên" khác, vẫn tìm được rối loạn hoạt động ở não trung gian, thể hạnh nhân hoặc vùng hải mã.

Trong rối loạn *nội tiết-chuyển hoá* do tổn thương *não trung gian-yên* (diencephale-hypophyse), có một nhóm bệnh thần kinh-nội tiết điển hình: gọi là chứng *loạn dưỡng mỡ-sinh dục* (dystrophie adiposogenitale). Đó là hậu quả của suy giảm chức năng yên về điều khiển sinh dục cộng với rối loạn điều hoà của vùng dưới

http://tieulun.hopto.org

đổi về chuyển hoá mỡ. *Biểu hiện* : không phát triển sinh dục, ẩn tinh hoàn, mất kinh, cộng với tích mỡ ở vai, ngực, bụng, chậu hông và đùi. Chuyển hoá cơ bản, thân nhiệt đều giảm. Đôi khi có cả biểu hiện suy thùy sau : *đái nhiều, khát* ; luôn thấy *đói* (do nhân *bụng giữa*).

Có một số trường hợp bệnh thần kinh-nội tiết hình thành từ lúc bào thai, khi vùng dưới đồi đang được biệt hoá.

Chẳng hạn, phụ nữ có thể vô sinh (do rối loạn chu kỳ sinh dục) bắt nguồn từ bà mẹ khi mang thai đã dùng một số thuốc (nội tiết : testosteron, và các thuốc khác). Thực nghiệm : tiêm testosteron cho chuột (mẹ) có thai hoặc chuột con (sơ sinh) đã gây được bệnh tương tự, với triệu chứng rất rõ ràng: không có chu kỳ động dục và buồng trứng không có nang chín. Đó là do tác dụng của testosteron lên sự biệt hoá vùng dưới đồi.

Bình thường ở thai nam (trẻ trai), do có mặt testosteron nội sinh, sự biệt hoá vùng dưới đồi sẽ theo hướng nam (làm cho tuyến sinh dục hoạt động không chu kỳ); còn ở trẻ gái, do không có testosteron nội sinh, vùng dưới đồi sẽ biệt hoá theo hướng nữ; cụ thể là sẽ sản xuất luteotropin (điều khiển rụng trứng và làm buồng trứng hoạt động *có chu kỳ*). Bà mẹ có thai (gái) hoặc bé gái sơ sinh nếu dùng testosteron sẽ mắc chứng vô sinh do vùng dưới đồ biệt hoá theo hướng nam, mặc dù cho đến tuổi dạy thì ta vẫn thấy họ không có biểu hiện bất thường nào về hành vi và ngoại hình.

4. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CÁC TUYẾN KHÁC

4.1. TUYẾN GIÁP

4.1.1. Suy giáp

- Gây thực nghiệm ở động vật bằng cách cắt bỏ tuyến (một phần, toàn phần), hủy tuyến bằng iod phóng xạ, tiêm các chất ức chế sản xuất hormon (methyl uracil, mercazolyl, betazyl, kali perchlorat...). Các biểu hiện bệnh lý rất giống nhược năng giáp ở người, giúp ta hiểu sâu hơn cơ chế bệnh sinh.

Tình trạng xuất hiện sau khi cắt bỏ tuyến giáp được gọi là chứng *suy mòn (do) tuyến giáp*. Cắt tuyến ở tuổi càng nhỏ (ở chuột, tính bằng tuần), bệnh lý càng nặng. Ở chó, chuột, thỏ và mọi động vật trẻ khác đều thấy rất chậm lớn, hệ sinh dục không phát triển, rối loạn mọi dạng chuyển hoá và dinh dưỡng. Giảm rất rõ chuyển hoá cơ bản với nhu cầu ôxy chỉ còn 60 - 70% mức bình thường, giảm thân nhiệt, xu hướng giảm glucose huyết, tăng dung nạp glucose. Cholesterol tăng trong máu vì nhu cầu sử dụng chất này chỉ còn 1/3 - 1/2 bình thường, nên mạch dễ xơ vữa. Các acid amin chậm gia nhập sự tổng hợp protein, các mô giữ nước (phù niêm).

Động vật mất tuyến giáp trở thành lười hoạt động, khó hình thành các phản xạ có điều kiện, tăng quá trình ức chế, rối loạn khả năng phân biệt.

Ở người, bệnh nguyên là sự sai sót bẩm sinh trong tổng hợp hormon, thiểu sản hoặc bất sản bẩm sinh, viêm do nhiễm khuẩn hoặc do tự miễn, do can thiệp phẫu thuật, do dùng quá liều lượng các chế phẩm điều trị ức chế giáp, hoặc dùng iod

http://tieulun.hopto.org

phóng xạ liều cao. Nguyên nhân thường gặp nhất là dinh dưỡng thiếu iod, và có thể là cả cobalt.

Nặng nhất là thể bẩm sinh, hoặc suy giáp từ tuổi nhỏ, sẽ gây ra chứng *đần độn* (cretinism), còn ở người lớn thì là chứng phù niêm (myxoedeme) - tức suy giáp kèm theo phù niêm mạc và da.

Đặc trưng của suy giáp gồm : rối loạn hoạt động thần kinh cao cấp (năng lực suy nghĩ, học tập, phản xạ), dinh dưỡng (tầm vóc, sinh trưởng), chuyển hoá nước (giữ nước), chuyển hoá protid và lipid, rối loạn phát triển sinh dục, điều hoà nhiệt... Tất cả, đạt mức nặng nhất trong chứng *đần giáp*. Còn trong chứng phù niêm thì điển hình là giảm rõ rệt cường độ chuyển hoá, béo bệu, kém linh hoạt, ít muốn di động. Do tích nước nhiều ở da, mô dưới da (trong chứa nhiều nhóm chất nhày ưa nước) nên khuôn mặt trở nên sưng húp, nét mặt cằn cỗi, mũi và môi dày, móng chi dễ gãy, tóc dễ rụng và các rối loạn dinh dưỡng khác. Suy giảm hoạt động tình dục và trí óc, giảm trí nhớ, lãnh đạm, mất ngủ, và giai đoạn cuối cùng là suy giảm trí tuệ (đần).

Bướu giáp địa phương

Là tình trạng tuyến giáp to lên do thiếu iod, hay gặp ở các vùng mà nước uống, thức ăn thiếu chất này. Do vậy, có sự giảm sản xuất hormon giáp trạng (thyroxin, triiodotyronin), do đó, tuyến yên tăng sản xuất thyrotropin (điều hoà ngược) làm tuyến giáp quá sản mạnh, có trường hợp trọng lượng tuyến đạt mức vài kilôgam.

4.1.2. Ưu năng giáp:

Chứng ngộ độc (do) tuyến giáp (thyreotoxicose) :

Do lượng hormon tuyến giáp tiết ra quá nhiều - được gọi là "ngộ độc giáp". Biểu hiện của ngộ độc giáp còn có thể gặp trong các trường hợp : hormon không được gắn với protein tải (một globulin trong máu) mà chủ yếu ở dạng tự do; do rối loạn chuyển hoá hormon (chậm hủy), hoặc do tăng nhạy cảm của cơ quan đích (ưu năng giả).

Hay gặp nhất là bệnh *Basedow*, còn gọi là bướu giáp độc lan tỏa (goitre toxique diffuse) với một phức hợp triệu chứng đặc trưng : tuyến to, mắt lồi, tăng chuyển hoá cơ bản, tăng tạo nhiệt, tim nhanh, run ngón tay, tăng hưng phấn não, tăng phản xạ gân - đều là hậu quả của "ngộ độc" hormon tuyến giáp.

Bệnh nguyên :

- *Ở người*, yếu tố bệnh nguyên quan trọng nhất là chấn thương tâm thần với các yếu tố tiền đề là nhiễm khuẩn, nhiễm lạnh, cũng như những rối loạn sinh lý liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt. Tuy nhiên, ngày nay, vai trò của thyreotropin tuyến yên trong gây bệnh Basedow đang được xem xét lại. Người ta coi rối loạn tự miễn và sự tăng nhạy cảm của các thụ thể với adrenalin có vai trò bệnh nguyên rất quan trọng.

http://tieulun.hopto.org

Một phát hiện là trong máu bệnh nhân tồn tại yếu tố LATS (long acting thyroid stimulator) - chất kích thích tuyến giáp tác dụng dài - một IgG - được coi là kháng thể tự miễn với khả năng gắn đặc hiệu vào thụ thể của TSH (thyrostimulin, hay thyrotropin) trên bề mặt tế bào giáp; do đó, kháng thể này có tác dụng tương tự TSH nhưng tác dụng kéo dài hơn. Còn mắt lồi là do một chất có nguồn gốc tuyến yên, gần giống như thyrotropin.

- *Ở động vật* được tiêm hormon giáp hoặc ăn tuyến giáp khô kéo dài cũng có những biểu hiện chủ yếu của ngộ độc giáp. Ở chó, thấy giảm trọng lượng, tăng hoạt động của tim, phổi, tăng chuyển hoá cơ bản và thân nhiệt, rối loạn dinh dưỡng, ỉa lỏng, nôn mửa. Có cả tăng nhạy cảm với thiếu ôxy, tăng tính kích ứng của mọi khâu trong cung phản xạ, tăng di động.

- *Cơ chế chủ yếu* gây ngộ độc thyroxin là sự tăng thấm của màng ty lạp thể. Rối loạn chức năng phục hồi (khử) của ty lạp thể làm cho đứt đoạn quá trình phosphoryl-ôxy hoá, do đó giảm tích tụ năng lượng vào adenosin-diphosphat và các hợp chất mang năng lượng khác. Năng lượng tự do của sự ôxy hoá chuyển hết thành nhiệt.

Cân bằng nitơ âm tính nói lên ưu thế của dị hoá. Tăng glucose huyết là hậu quả của sự thoái hoá glycogen ở gan và cơ. Các mô sử dụng mạnh mẽ glucose, hoạt tính hexokinase tăng nhiều. Con đường chuyển glucose thành lipid bị ức chế, cholesterol thoái hoá nhanh và được sử dụng nhiều ở mô, gây ôxy hoá chất béo rất mạnh ở gan, đồng thời làm tăng độ nhạy của mô mỡ đối với tác dụng phân hủy mỡ của adrenalin. Kết quả chung là tăng huy động mỡ từ kho dự trữ, giảm cholesterol, tăng thể ceton, và gầy nhanh.

Hormon giáp khi thừa còn gây rối loạn chuyển hoá ở cơ tim : có những biến đổi : loạn dưỡng, tăng dẫn truyền nhĩ - thất, quá tải thất trái gây phì đại tim.

4.1.3. Bệnh lý tiết calcitonin:

Một số rối loạn khi cắt tuyến giáp hoặc khi suy giáp có thể có cơ chế do thiếu *calcitonin* (hormon protid tuyến giáp), thể hiện : tăng bài tiết Ca^{++}, gây thiếu calci cho cơ thể. Ở người : biểu hiện không rõ rệt và hiếm gặp.

Cũng hiếm gặp trường hợp tiết quá nhiều calcitonin, ví dụ trong u lành hay ung thư tế bào C (nằm ở khoảng liên nang), gây ra những triệu chứng giảm Ca^{++} trong máu, và rối loạn chuyển hoá kali phosphat...

Bệnh lý *rối loạn tiết calcitonin* ở người rất hiếm gặp. Nó có thể xuất hiện khi có *ưu năng giả* tuyến cận giáp - tức là bệnh trong đó mặc dù chức năng tuyến cận giáp vẫn bình thường nhưng ta vẫn thấy thay đổi nồng độ calci trong máu và những rối loạn khác về chuyển hoá phosphat kali.

http://tieulun.hopto.org

4.2. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN CẬN GIÁP

4.2.1. Thiểu năng

Thực nghiệm cắt bỏ tuyến ở chó, mèo, đã dẫn đến tình trạng co cứng (tetanie) các cơ. Một, hai ngày sau cắt tuyến, con vật tỏ ra yếu ớt, từ chối ăn, khát nhiều, hạ thân nhiệt và khó thở. Nồng độ calci giảm trên 50%, kéo theo mất cân bằng giữa các ion một (Na^+, K^+) và hai hoá trị (Ca^{++}, Mg^{++}). Hậu quả là tăng rất cao hưng phấn *thần kinh-cơ*. Xuất hiện cứng cơ, thay đổi dáng đi, rồi co cơ kiểu rung trong toàn thân, tăng dần, tiến tới các cơn giật rung. Những cơn này chuyển qua co cứng, làm thân thể uốn cong (ưỡn thân, ngửa đầu vì khối cơ gáy và lưng co mạnh). Con vật thí nghiệm chết trong một cơn co nào đó, thường do cơ lồng ngực co cứng dẫn đến ngạt.

Đồng thời với giảm calci trong máu có tăng nồng độ phospho hữu cơ. Rối loạn chuyển hoá calci là do ức chế giải phóng calci từ mô xương, giảm hấp thu calci ở ruột và tăng hấp thu phosphat từ ống thận.

Trong bệnh sinh chứng co cứng do cận giáp, có vai trò quan trọng của rối loạn khả năng khử độc của gan. Nếu nuôi động vật bằng chế độ nhiều thịt thì bệnh càng nặng vì khả năng chống độc các sản phẩm chuyển hoá nitơ càng giảm, nhất là khả năng chuyển hoá ammoniac thành urê.

Nếu chỉ cắt phần lớn các tuyến cận giáp (hoặc do để sót), con vật (thỏ, chuột) sẽ mắc chứng suy cận giáp mạn tính, biểu hiện lâm sàng bằng chứng *suy mòn* do cận giáp, đặc trưng bằng : gày gò, chán ăn, tăng tính kích ứng của thần kinh-cơ, rối loạn tiêu hoá và rối loạn dinh dưỡng.

Ở người, suy cận giáp thường gặp do tổn thương ngẫu nhiên hoặc cắt nhầm khi mổ tuyến giáp. Suy giáp tương đối có thể gặp khi lớn (trưởng thành) nhanh, khi chửa đẻ, nuôi con bú, và tất cả những tình trạng tăng nhu cầu calci nhưng không được đáp ứng đủ.

Bệnh sinh và lâm sàng ở người cũng tương tự trong thực nghiệm. *Nặng* : có thể có co giật ; *nhẹ* : có tình trạng kích ứng thần kinh - cơ, phát hiện bằng kích thích các dây vận động bằng dòng điện galvanic ở cường độ nhất định; hoặc khi bóp (ép) chặt vào cánh tay, hoặc miết trên da ở vị trí lối ra của thần kinh mặt.

Ở trẻ em 1 - 2 tuổi, thường gặp suy cận giáp kèm với còi xương, hay xuất hiện chứng *dễ co giật* (spasmophilie) : co giật chu kỳ, phát sinh mỗi khi tăng nhiệt độ môi trường hoặc các hoàn cảnh không thuận lợi khác, nguy hiểm nhất là kèm co thắt thanh quản, có thể dẫn đến chết do ngạt.

4.2.2. Ưu năng cận giáp

Tiết nhiều parathormon (parathyrin) sẽ làm sản sinh nhiều (và tăng hoạt tính) các *tế bào hủy xương* (osteoclast: *hủy cốt bào*) có tác dụng dung giải xương và ức chế tế bào này biệt hoá thành *tạo cốt bào* (osteoclast) - là các tế bào có vai trò kiến tạo xương. Đồng thời hormon cận giáp làm tăng hấp thu calci từ ruột, giảm tái hấp thu phosphat ở ống thận, tăng tạo ra ở xương các muối calci *hoà tan* (chống lắng đọng,

http://tieulun.hopto.org

làm rỗ xương) và các muối *không hoà tan* ở các cơ quan khác, nhất là thận (gây vôi hoá).

- *Ở động vật* thực nghiệm, có thể gây bệnh bằng tiêm nhiều parathyrin, làm cho nồng độ calci trong máu có thể tăng gấp 2, kèm giảm phosphat vô cơ vì đào thải ra nước tiểu. Parathyrin có thể làm tăng hấp thu calci ở ống thận nhưng không bù lại được số thải ra vì nồng độ quá cao trong máu, xuất hiện mất nước, nôn, sốt, suy thận cấp... làm con vật chết.

Cũng có thể gây ưu năng *mạn tính* cho súc vật : tiêm liều thấp, kéo dài. Hậu quả là loãng xương, rỗ xương (osteoporose), đọng muối calci ở thận, phổi, tim và các tạng, có thể làm calci hoá hoàn toàn hay một phần cơ quan (biến cơ quan thành một khối muối vôi). Thành mạch cứng, dày, làm huyết áp cao. Thường con vật chết trong tình trạng suy thận (urê máu cao).

- *Ở người*, thường là ưu năng do u hoặc quá sản tuyến, dần dần hình thành hội chứng loạn dưỡng xương dạng sợi toàn bộ : đau ở cơ, xương và khớp, xuất hiện chứng mềm xương (osteomalacie), xương rất dễ biến dạng. Thận bị vôi hoá (nephrocalcinose : nhiễm vôi thận), thu hẹp lòng ống thận do tạo sỏi ở đó, dẫn đến suy thận nặng. Các mạch máu lớn có đọng calci một cách lan toả, gây rối loạn nặng nề về huyết động học, huyết áp, cũng như về tưới máu nuôi dưỡng cho các mô của cơ thể.

4.3. TUYẾN THƯỢNG THẬN

4.3.1. Thiểu năng vỏ

a) Suy thượng thận cấp diễn:

Ở động vật, từ thời xưa đã thấy được các rối loạn nặng nề gặp khi cắt bỏ thượng thận. Sau 1 - 3 ngày, con vật đã yếu cơ, chán ăn, nôn mửa, ỉa lỏng. Chết sớm có thể xảy ra - do mất nhiều natri theo nước tiểu (do thiếu *aldosteron*). Bù bằng NaCl, con vật có thể sống thêm một thời gian; nhờ vậy, kịp xuất hiện các rối loạn muộn hơn do thiếu *glucocorticoid*. Cụ thể, con vật thờ ơ, lãnh đạm, kém phản ứng với ngoại cảnh, hạ thân nhiệt và rất dễ cảm ứng với nhiễm khuẩn, nhiễm độc, nhiễm lạnh... Triệu chứng suy cấp thượng thận diễn ra nặng dần, dẫn đến cái chết.

Các biến loạn chủ yếu quan sát được, như sau :

- Thoạt đầu gan và cơ cạn kiệt glycogen, đồng thời chậm phân giải glycogen thành glucose vì gluco-6-phosphatase giảm hoạt tính. Tốc độ tân tạo glucose từ acid amin cũng giảm rõ rệt. Tất cả đưa đến giảm glucose huyết, giảm tính nhạy với insulin, tăng tính dung nạp glucose. Có tăng phân hủy acid nhân và protein, làm nitơ tăng trong máu và nước tiểu.

- Về cuối, có giảm huyết áp mà cơ chế là do giảm khối lượng tuần hoàn, nhịp tim chậm và giảm sút khả năng gây co mạch của catecholamin (do thiếu corticosterol).

http://tieulun.hopto.org

- Rối loạn chuyển hoá nước - điện giải cũng có vai trò bệnh sinh rất quan trọng, mà cơ chế là do thiếu aldosteron. Chính chất này kích thích sự hoạt động của bơm natri ở ống thận xa làm natri được hấp thu, còn glycocorticoid thì làm tăng khả năng lọc của cầu thận. Trong thí nghiệm cắt thượng thận, natri bị mất nhiều theo nước tiểu làm giảm nồng độ Na^+ trong máu, do vậy thoạt tiên thấy đa niệu, dần dần thiểu niệu và vô niệu, đồng thời xuất hiện trạng thái "ngộ độc nước" - nghĩa là tích nước trong tế bào, gây trương phồng và gây rối loạn chuyển hoá nội bào nặng nề. Cơ chế ở đây là do rối loạn hoạt động bơm natri ở màng tế bào khiến natri tràn vào, làm môi trường nội bào trở thành ưu trương. Còn tình trạng tăng cao kali ở ngoại bào (do từ nội bào ra) sẽ gây rối loạn điện sinh học (thể hiện ở điện tâm đồ), cũng như lực bóp và nhịp tim (có thể tới mức rung tim) và giảm lực các cơ.

Giai đoạn cuối cùng của suy thượng thận cấp có vô niệu hoàn toàn, nhịp tim chậm, hôn mê và chết (sau cắt thượng thận 2 - 3 tới 9 - 11 ngày).

Ở người, suy thượng thận cấp có thể gặp trong các tình trạng bệnh lý nặng và cấp diễn (sốc, nhiễm khuẩn, bỏng, chấn thương...), do tuyến bị suy cấp sau giai đoạn quá tải chức năng, với hình ảnh xuất huyết ở tuyến.

b) Suy thượng thận mạn tính

Ở người có tên là bệnh Addison, thường là hậu quả của lao thượng thận, teo thượng thận - do cơ thể bị nhiễm khuẩn, hoặc khi điều trị kéo dài bằng chế phẩm hormon của tuyến, làm mất nguồn kích thích từ tuyến yên. Biểu hiện bằng suy kiệt cơ thể, rất dễ mệt mỏi khi lao động thể lực hay lao động trí óc, chán ăn, rối loạn tiêu hoá, hạ huyết áp và đặc biệt là nhiễm sắc tố ở da do một hormon của tuyến yên tiết cùng với corticotropin. Nhiều tác nhân bệnh lý có thể dễ dàng làm bệnh nhân Addison (suy mạn) lâm vào *suy cấp* thượng thận, như : lạnh, chấn thương, nhiễm khuẩn, mất máu (kể cả có khi chỉ do nhổ răng...), và nói chung, là do các tác nhân gây stress.

4.3.2. Ưu năng vỏ thượng thận

Thượng thận gồm nhiều loại tế bào nội tiết, có thể chỉ ưu năng một loại, hay có khi vài loại. Hay gặp là vỏ thượng thận tiết quá nhiều cortisol (trong bệnh Cushing), rồi tới các glucocorticoid; ngoài ra cũng gặp tăng tiết aldosteron, androgen hoặc oestrogen.

Bệnh Cushing được phân biệt với hội chứng Cushing - do nguyên nhân khác nhau nhưng lâm sàng và bệnh sinh thì tương tự. *Bệnh* là do có u ở tuyến yên hoặc rối loạn điều hoà từ não trung gian (ưu năng ngoài tuyến); còn *hội chứng* thì do u ở bản thân thượng thận (tức ưu năng tại tuyến).

- *Hội chứng Cushing* : tăng cân, vô kinh, mệt mỏi, teo cơ chi dưới, tăng huyết áp, giảm limphô bào, tăng K^+, tăng cortisol trong máu và nước tiểu, còn ACTH thì giảm.

- Trường hợp tuyến *tiết nhiều glucocorticoid* sẽ xuất hiện béo, mỡ tích nhiều ở thân và mặt (giống "mặt trăng"), mặt đỏ. Da bụng có những dải vân xanh-đỏ-tía. Cân

http://tieulun.hopto.org

bằng nitơ âm tính nói lên sự tăng dị hoá, thể hiện ở những thay đổi loạn dưỡng trong các cơ, xương, khớp. Có rỗ xương tới mức xương gãy tự phát ở đốt sống. Gan tích nhiều glycogen và do đó tăng glucose máu gây tiểu đường, cơ chế là tăng tân tạo glucose từ protid và tăng hoạt tính enzym glucose-6-phosphatase ở gan.

Do tăng khối lượng máu và cả tăng tính nhạy cảm của thành mạch với catecholamin nên huyết áp cao. Trong các mô bạch huyết có sự phân hủy mạnh mẽ các nucleoprotein, còn ở máu có giảm limphô bào và bạch cầu ưa acid. Quá trình sản xuất kháng thể bị ức chế, cũng như giảm sút chức năng đáp ứng miễn dịch tế bào. Dễ gặp tổn thương loét ở niêm mạc dạ dày và ruột, và dễ gây xuất huyết ở đó.

- Trường hợp *tiết nhiều aldosteron* : thường do u tế bào vùng cầu - được gọi là hội chứng Conn, trong khi tiết glucocorticoid vẫn bình thường.

Hậu quả là Na^+ và nước bị giữ lại trong cơ thể, dẫn tới tích Na^+ trong tế bào, nhất là tế bào vách mạch, làm nó nhạy cảm hơn với thần kinh giao cảm, đưa tới tăng huyết áp. Mặt khác, aldosteron còn liên quan tiết renin. Mất nhiều K^+ và Cl^- theo nước tiểu là nguyên nhân gây nhược cơ và bán liệt, cũng như xuất hiện các cơn giật và rối loạn chức năng cơ tim. Tế bào ống thận suy thoái và mất khả năng đáp ứng với ADH (vasopressin) gây đái nhiều, do đó ta hiểu vì sao không có phù mặc dù ứ đọng Na^+ trong cơ thể.

- *Tăng thứ phát aldosteron* có thể gặp trong suy tuần hoàn, báng nước (khi xơ gan), thận hư... là do giảm lượng máu đi vào động mạch thận (co mạch) hoặc hạ thấp ngưỡng thận. Việc tiết aldosteron rất phụ thuộc vào tuần hoàn thận, ngược lại chức năng hấp thu Na^+ của thận lại phụ thuộc vào nồng độ aldosteron. Do đó, sự phát sinh của tăng aldosteron thứ phát xảy ra theo trình tự : thiếu máu thận - renin - angiotensin - thay đổi ở ống thận.

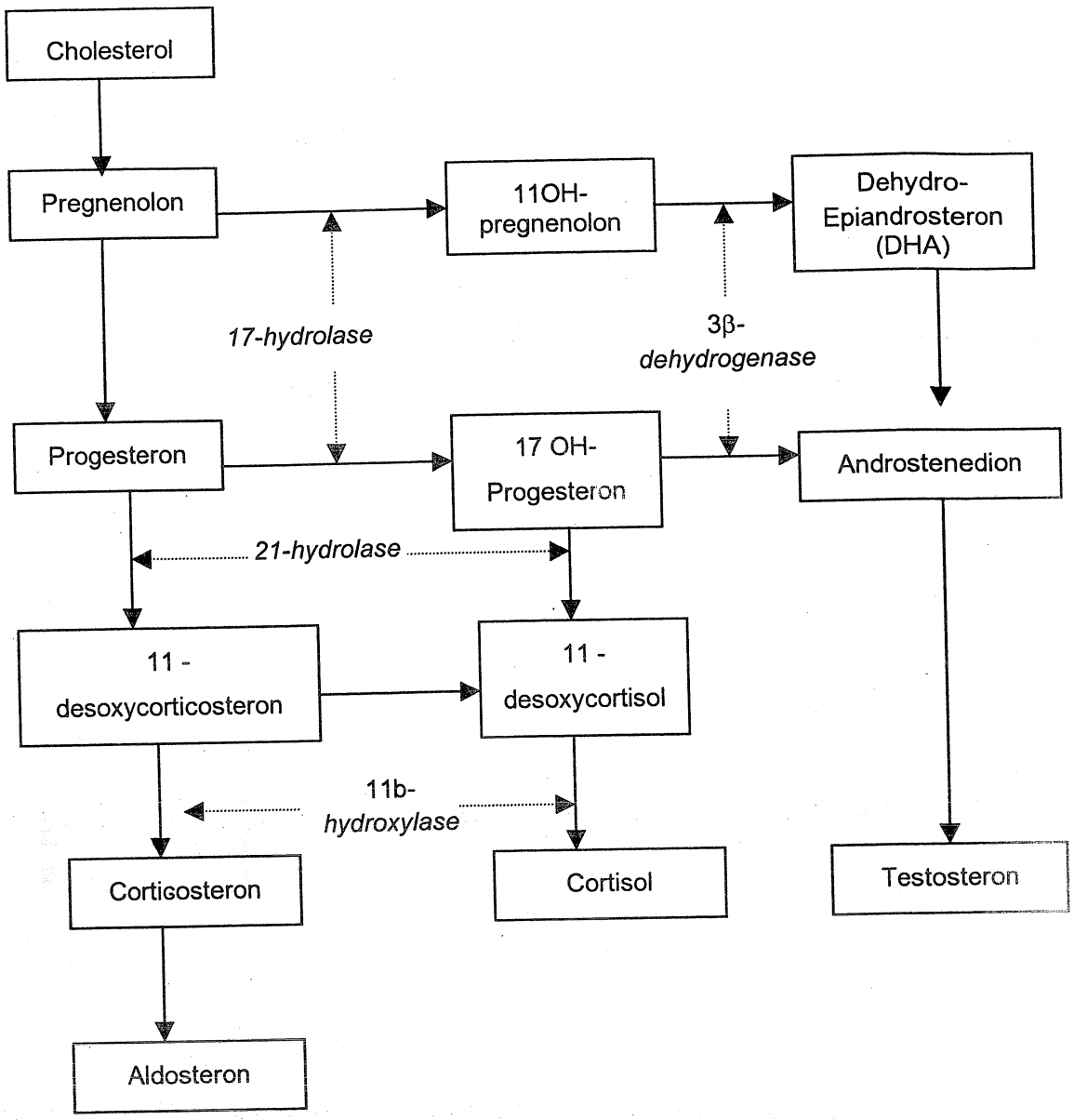
4.4. HỘI CHỨNG THƯỢNG THẬN - SINH DỤC

- Biểu hiện bằng quá sản vỏ thượng thận - hậu quả của rối loạn bẩm sinh về enzym trong chuỗi tổng hợp *cortisol* - đưa đến phong bế quá trình sản xuất chất này. Do vậy gặp ở trẻ em. Nồng độ corticotropin (ACTH) rất cao; do đó, *androgen thượng thận* được sản xuất mạnh, làm xuất hiện *các mức độ nam hoá* ngay từ trong bào thai: từ vài dấu hiệu lẻ tẻ tới những thay đổi thật sự về giải phẫu và chức năng sinh dục *(adrenogenital syndrome)*

Sơ đồ dưới cho thấy sự liên quan trong sản xuất các hormon khác nhau (cortisol, aldosteron, testosteron) ở vỏ tuyến thượng thận - từ nguyên liệu ban đầu là cholesterol.

Ở bé trai, xuất hiện rất sớm các dấu hiệu sinh dục phụ, còn ở bé gái là dấu hiệu giả ái nam ái nữ (pseudohermaphroditisme). Rối loạn enzym thượng thận còn có thể gây ra những rối loạn nặng nề về cân bằng nước và điện giải : hội chứng mất muối, nếu không điều trị thay thế (bằng corticosteroid) trẻ sẽ chết ở tuổi còn thơ ấu.

http://tieulun.hopto.org



Tóm tắt các bước tổng hợp ba hormon chính của tuyến thượng thận (vỏ).

Nếu thiếu một enzym sẽ đưa lại hai hậu quả: 1. Sản phẩm phía trên ứ đọng lại, sẽ được chuyển hoá theo đường khác, đồng thời đào thải theo nước tiểu; 2.Tthiếu sản phẩm phía dưới với những biểu hiện giống như thiểu năng nội tiết. Sự thiếu hụt 11- và 21-hydroxylase gây tình trạng nam hoá cho nữ giới vì tuyến tổng hợp quá nhiều DHA và androstenedion, trong khi đó cơ thể thiếu aldosteron (và) - hoặc cortisol.

Nếu sự ức chế tổng hợp hormon rơi vào khâu cuối (do enzym *11-hydroxylase* xúc tác) thì sẽ thừa ứ 11-desoxycorticosteron, đó là chất có hoạt tính *corticoid khoáng* (mineralocorticoid), do vậy huyết áp sẽ rất cao.

http://tieulun.hopto.org

Còn có thể gặp tình trạng tăng sản xuất androgen và oestrogen ở trẻ em cũng như người lớn khi phát triển u ở vùng lưới của vỏ thượng thận. Tùy theo hormon nào (nam hay nữ) chiếm ưu thế mà biểu hiện lâm sàng sẽ là chín sinh dục nhanh, kèm biểu hiện nam hoá hay nữ hoá.

Rối loạn chức năng tủy thượng thận

Tiết quá mức catecholamin gặp trong u tủy thượng thận, với dấu hiệu "ngộ độc" adrenalin : huyết áp cao thường xuyên; hoặc phát triển thành cơn cao huyết áp đột phát, tim nhanh, đau dữ ở vùng thượng vị, vã mồ hôi...

4.5. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN SINH DỤC

4.5.1. Thiểu năng

Có thể do thiến, viêm buồng trứng hay tinh hoàn, nhiễm độc, nhiễm xạ, và bệnh lý từ vùng dưới đồi, tuyến yên... *Bẩm sinh*, có thể gặp do bất thường nhiễm sắc thể hoặc đột biến gen. Ngoài ra, những trường hợp thiểu sản tinh hoàn và buồng trứng, thiếu bẩm sinh tuyến sinh dục, ái nam ái nữ giả... đều dẫn đến thiểu năng sinh dục (hypogonadisme).

Thiến hay được thực hiện ở động vật mà hậu quả là thay đổi rõ về ngoại hình; đồng thời dấu hiệu sinh dục phụ bị đảo lộn. Ở gà, thấy xương dài và nhỏ đi, giảm khối cơ, tăng mỡ. Ở con đực thuộc loài có vú : mất thuộc tính đực, teo dương vật, teo túi tinh và tuyến tiền liệt. Ở con cái : teo dạ con và phần phụ, mất những thay đổi chu kỳ ở đường sinh dục...

Suy giảm tuyến khi đã trưởng thành (do thiến hay do nguyên nhân khác) : sẽ có thay đổi chuyển hoá, giảm chức năng sinh dục : teo dần, mất bản năng tình dục, ngừng hoạt động theo chu kỳ ở dạ con, âm đạo; mất dần các dấu hiệu sinh dục phụ. Có thể xuất hiện xơ vữa động mạch.

Ở người, trẻ nhỏ hay người lớn, sự suy giảm chức năng tuyến sinh dục rất giống ở động vật thực nghiệm.

Có một hội chứng lâm sàng có tên là "thiến một phần" hay "thiến nhẹ" (eunuchoidisme). Triệu chứng nổi bật là giảm tiết progesteron của thể vàng, do vậy có thể gây xảy thai vì dạ con co bóp mạnh.

Suy giảm sinh dục theo tuổi :

- *Ở nữ* gọi là *mãn kinh* (menopause), ngày nay có xu hướng muộn hơn trước đây. Cơ chế, do sự "lão hoá" của buồng trứng, trong khi đó tuyến yên vẫn hoạt động. Do vậy, khi đo hormon trong máu ta thấy nồng độ FSH và LH (của tuyến yên) tăng rất cao, còn hormon bản thân buồng trứng thì giảm tiết. Những rối loạn mất cân bằng giữa hai hormon folliculin (oestrogen) và progesteron ở tuổi mãn kinh có thể gây những biểu hiện bệnh lý : rong kinh, chảy máu, bốc hỏa..., có khi cần phải điều trị. Lâu dài, dễ có loãng xương.

http://tieulun.hopto.org

- *Ở nam giới*, cũng có suy giảm chức năng sinh dục do tuổi tác nhưng muộn hơn nữ, và sớm muộn rất khác nhau giữa từng cá thể. Có tác giả dùng từ "mãn kinh nam" (klimax) để chỉ tình trạng này.

4.5.2. Ưu năng tuyến sinh dục

Có thể do u (tinh hoàn hay buồng trứng), hoặc do rối loạn từ tuyến yên, gây ra dấu hiệu chín sớm sinh dục ở trẻ nam, nữ.

Ở trẻ nam, có sự phát triển cơ bắp, ngoại hình, giọng nói, và cơ quan sinh dục, mặc dù chiều cao không tăng nhiều.

Ở trẻ gái : thấy kinh rất sớm, phát triển tuyến vú, tích mỡ ở đùi và khung chậu. Được gọi là dậy thì sớm.

Ở phụ nữ đã trưởng thành, khi ưu năng buồng trứng sẽ có rối loạn kinh nguyệt do mất cân bằng hai hormon. Chẳng hạn khi tiết quá nhiều oestrogen sẽ làm trứng không chín, không rụng, còn dạ con thì chảy máu kéo dài. Còn tiết quá nhiều progesteron sẽ làm mất kinh, tăng thể tích dạ con và tuyến vú.

5. STRESS VÀ HỘI CHỨNG THÍCH ỨNG CHUNG

5.1. ĐẠI CƯƠNG

Một thành tựu của y học thế kỷ 20 là phát hiện vai trò hệ thống tuyến yên - vỏ thượng thận trong phản ứng thích nghi của cơ thể trước những *tác động quá mức* của ngoại cảnh và với các *tác nhân bệnh lý* - mà tác giả Hans Seley gọi chung là "các tác nhân gây stress" (stressor).

Stress, nghĩa đen là tình trạng căng thẳng (của cơ thể), biểu hiện bằng một phức hợp các *phản ứng không đặc hiệu*. Như vậy, stress sinh ra dưới tác dụng của tác nhân "tấn công" - gọi là stressor hay *tác nhân gây stress* - làm cho hệ thống bảo vệ cơ thể phản ứng mạnh mẽ.

Chú ý rằng yếu tố gây stress rất đa dạng (chấn thương, nhiễm khuẩn, quá lạnh, ngộ độc, gây mê, bỏng, xúc động mạnh, mệt mỏi quá độ...).

Mỗi yếu tố nói trên, ngoài việc gây ra một bệnh cảnh riêng, không giống nhau, còn có thể gây một trạng thái chung, là stress, tức là gồm một số *thay đổi chung, không đặc hiệu*, biểu hiện ở tuyến ức, tuyến thượng thận, hạch bạch huyết, cũng như ở sự thay đổi thành phần máu và chuyển hoá.

Thí nghiệm trên chuột, Seley thấy các *thay đổi chung* gồm một "bộ ba" biểu hiện điển hình :

- Phì đại vỏ thượng thận
- Thoái triển hệ ức - hạch bạch huyết
- Loét : xuất huyết ở niêm mạc dạ dày - tá tràng.

Nay, thấy đó là do tác dụng của các hormon vỏ thượng thận, tiết ra do ACTH.

Khi chịu tác động của yếu tố gây stress (quá mạnh), cơ thể con vật thí nghiệm có những phản ứng chung, không đặc hiệu, được Selye gọi là *hội chứng thích ứng*

http://tieulun.hopto.org

chung, gồm 3 giai đoạn: 1. Phản ứng báo động; 2. Giai đoạn đề kháng; và 3. Giai đoạn suy kiệt.

5.2. HỘI CHỨNG THÍCH ỨNG : Ba giai đoạn.

5.2.1. Phản ứng báo động

Do đột ngột, cơ thể tạm thời bị "sốc", nhưng ngay sau đó đã huy động các biện pháp chống lại. Do vậy, có hai pha : pha "sốc" và pha "chống sốc".

- ***Pha sốc*** : Có giảm trương lực cơ và huyết áp, giảm thân nhiệt, giảm glucose-huyết, cô đặc máu, giảm số bạch cầu ưa acid, tăng tính thấm mao mạch, thoái biến mô limphô và cân bằng nitơ âm tính, tổn thương loét (dạ dày)... Theo giải thích của Seley, tất cả, nói lên ưu thế của quá trình *dị hoá*. Trục yên-thượng thận chưa kịp phản ứng.

- ***Pha chống sốc*** : Đặc trưng bằng những thay đổi theo hướng ngược lại (tăng huyết áp và trương lực cơ, tăng nồng độ glucose), dẫn tới việc phát triển giai đoạn tiếp sau : đề kháng. Khâu bệnh sinh chủ yếu của pha chống sốc là tăng tiết rất bền vững của hai hormon corticotropin (ACTH) và corticosteroid.

5.2.2. Giai đoạn đề kháng

Biểu hiện bằng sự phì đại của vỏ thượng thận, hoạt hoá quá trình đồng hoá, tăng cường tân tạo glucose. Ý nghĩa bảo vệ của giai đoạn này là giúp cơ thể có thể sống sót được qua stress, và được Selye gọi là các phản ứng *syntoxique*.

Đa số stress dừng lại ở giai đoạn này, nhưng khi tác nhân gây stress tỏ ra quá nặng nề, hoặc tác động kéo dài thì phản ứng thích nghi (đề kháng) sẽ bị rối loạn, chuyển sang giai đoạn suy kiệt.

5.2.3. Giai đoạn suy kiệt

Đặc trưng của sự chuyển sang giai đoạn này là cạn kiệt các nguồn dự trữ chức năng và dự trữ vật chất; có teo và xuất huyết vỏ thượng thận, giảm huyết áp và giảm chuyển hoá protein.

Hậu quả của stress phụ thuộc vào tương quan giữa *cường độ và thời hạn* của yếu tố gây stress và *tiềm năng bảo vệ* của cơ thể

5.2.4. Ý nghĩa của stress

Một ý nghĩa của phản ứng stress là giai đoạn 2 (dài nhất trong quá trình đề kháng) cần phải được duy trì, hỗ trợ để giúp cơ thể vượt qua được các tác động xấu của tác nhân gây stress.

Ý nghĩa quan trọng hơn là các stress yếu và ngắn hạn mà cơ thể thường xuyên phải trải qua trong cuộc sống lại có tác dụng tăng cường khả năng đề kháng không đặc hiệu của cơ thể như một sự rèn luyện.

Thí nghiệm : Gây một stress nhẹ (ví dụ mất máu với số lượng ít) sau đó tác động lên con vật một tác nhân gây chết (lethal) thì con vật chứng bị chết, còn con vật

http://tieulun.hopto.org

thí nghiệm lại sống sót. Như vậy, stress nhẹ đi trước đã giúp con vật thí nghiệm thoát chết nhờ giảm bớt các hậu quả có hại (khi chịu đựng những tác nhân mạnh), thể hiện bằng : phản ứng viêm nhẹ đi, phản ứng quá mẫn yếu đi, giảm nhẹ mức độ cấp diễn của suy tim, suy thận... đối với những tác nhân gây bệnh tương ứng. Thí nghiệm khác hay được dẫn ra là : nếu gây chấn thương nhẹ hoặc vận cơ nhẹ sẽ giúp con vật chịu đựng được thí nghiệm tiêm vào mạch máu các enzym tiêu protein, mà không làm hoại tử cơ tim như ở con vật chứng.

Các hormon corticotropin (ACTH) và corticosteroid có vai trò chủ đạo nên còn được gọi là *các hormon thích nghi*. Sự rèn luyện cũng như những stress nhỏ trong cuộc sống giúp cho hệ yên - thượng thận nhạy cảm và sẵn sàng phản ứng tốt với các tác nhân gây stress mạnh và kéo dài.

5.3. BỆNH THÍCH NGHI

Bệnh (do) thích nghi là một từ do Seley đề xuất, để chỉ những biểu hiện bệnh do phản ứng *quá mạnh* hay *quá yếu* khi cơ thể chống lại tác nhân gây stress. Vai trò glucocorticoid rất quan trọng trong phản ứng thích nghi, nhưng khi nó được tiết ra "quá thiếu", "quá thừa" đều đem lại hậu quả xấu.

Bằng thực nghiệm, Selye thấy rằng sau khi con vật trải qua quá trình thích nghi với các yếu tố gây stress, hậu quả còn lại bao gồm : tăng huyết áp, xơ thận, hyalin hoá các cơ quan, loét niêm mạc, viêm quá mức (khi tiêm chất gây viêm)...

Tóm lại : Tuy chống rất hiệu quả với tác nhân gây stress, nhưng con vật lại chịu những hậu quả bệnh lý mới. Ví dụ, nếu gây viêm rồi tiêm glucocorticoid (chống viêm) cho con vật thì tuy viêm yếu đi nhưng lại xuất hiện tổn thương niêm mạc dạ dày (loét), tạo điều kiện hoại tử cơ tim. Selye coi đó là *rối loạn do thích nghi*, hay "bệnh do phản ứng thích nghi".

Ngược lại, tình trạng giảm tiết glucocorticoid khi thích nghi cũng gây bệnh : dễ xuất hiện quá mẫn và giảm đề kháng miễn dịch ở các con vật đó.

Seley xếp vào *bệnh thích nghi* ở người, gồm : thấp khớp, hen phế quản, một số bệnh thận, tim, mạch, loét dạ dày, da và các bệnh khác. Để phát sinh các bệnh này thì các *yếu tố điều kiện* (facteur conditionel) có ý nghĩa rất lớn. Chẳng hạn, quá lạnh, quá nóng, quá mệt mỏi, dùng quá nhiều muối ăn... Khi tiêm phối hợp corticosteroid với NaCl sẽ tạo ra cái nền để nhiều yếu tố bệnh lý tuy không nặng vẫn gây được hoại tử ở cơ tim.

Còn nhiều ý kiến tranh luận về "bệnh thích nghi" của Selye, nhất là khi ông xếp một số bệnh (mà nay đã rõ cơ chế : không liên quan thích nghi) vào nhóm bệnh thích nghi của mình.

6. TUYẾN NỘI TIẾT TRONG MỘT SỐ TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN CÂN BẰNG NỘI MÔI

Hệ nội tiết có vai trò quyết định trong duy trì hằng định nội môi. Trong đa số trường hợp, các tuyến phải phối hợp nhau mới duy trì được một chỉ số hoá học (nồng độ glucose, Ca^{++}...) hay một chỉ số vật lý (pO_2, áp suất thẩm thấu...). Ví dụ, để ổn

http://tieulun.hopto.org

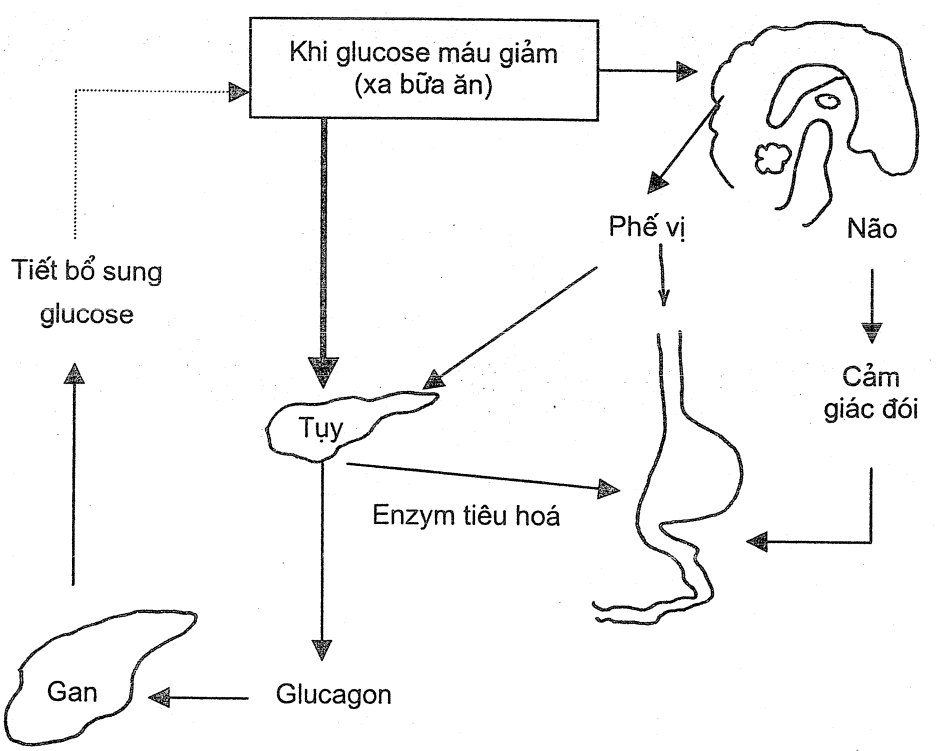
định nồng độ glucose, nhiều tuyến phải phối hợp để tiết ra những lượng thích hợp các hormon insulin, glucagon, adrenalin, ACTH, glucocorticoid... Nhiều khi, chỉ một tuyến rối loạn hoạt động, nhiều chỉ số nội môi có thể bị mất cân bằng nặng nề. Hãy xét một số trường hợp.

6.1. TĂNG VÀ GIẢM GLUCOSE HUYẾT

Khi đưa nhanh một lượng lớn glucose vào máu (ví dụ, truyền 50 g), nồng độ chất này chỉ tăng ngắn hạn, lượng đường ra nước tiểu cũng rất ít. Đó là nhờ vai trò của tụy (tiết *insulin*). Khi nồng độ glucose có xu hướng hạ xuống dưới ngưỡng sinh lý (0,8 g/lít) thì một loạt hormon được tiết ra, có tác dụng nâng cao nồng độ glucose trong máu. Đó là :

- *Adrenalin* và *glucagon* được tiết ra, dưới sự kích thích của thần kinh giao cảm, có tác dụng huy động nhanh glucid dự trữ ở gan vào máu.

- *ACTH, glucocorticoid* có tác dụng tân tạo glucose từ các acid amin. Chính glucocorticoid còn có tác dụng thúc đẩy quá trình phân hủy protein từ cơ, tạo ra nguồn acid amin cho sự tân tạo glucid này. Mặt khác, glucocorticoid có tác dụng ngăn cản glucose vào các tế bào (trừ thần kinh), tức là tác dụng đối kháng insulin. Chung cuộc, nguồn glucose từ acid amin chủ yếu dành cho thần kinh (não).



Khi glucose huyết giảm do xa bữa ăn.

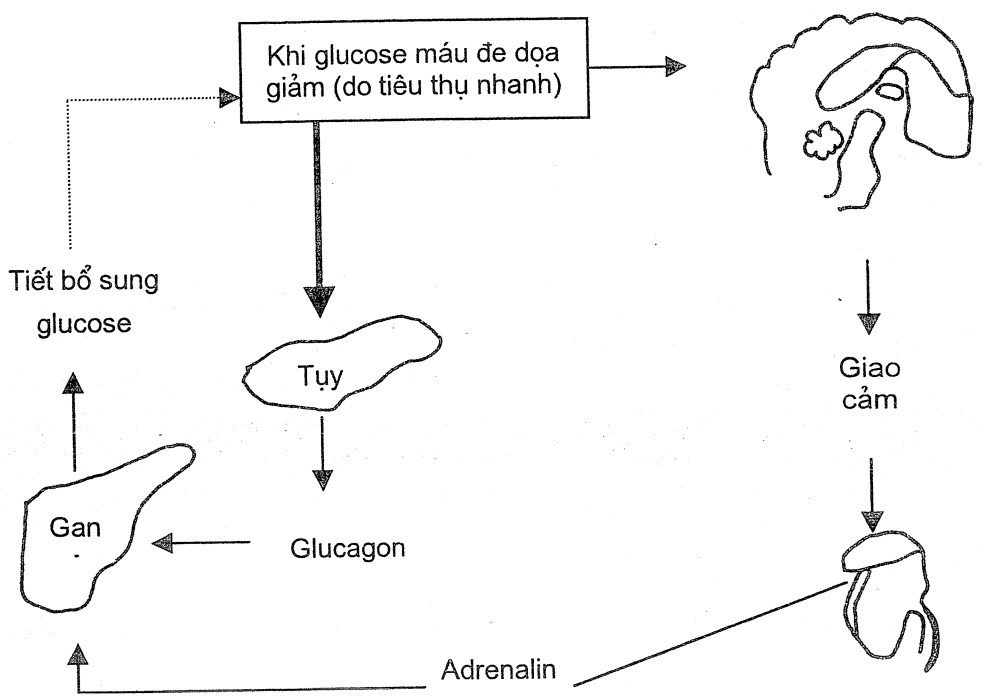
1. Kích thích tụy tiết ra glucagon, có tác dụng lên tế bào gan (huy động glucose vào máu cho đạt mức 1g/lít. 2. Đồng thời kích thích não gây cảm giác đói và qua phế vị gây tiết dịch tiêu hoá. Nếu gan cạn kiệt glucose, tuyến yên và vỏ thượng thận sẽ bị kích thích để tạo ra glucose từ protid

http://tieulun.hopto.org

Tình trạng tăng hay giảm glucose bệnh lý hầu hết liên quan đến sự mất cân bằng nội tiết :

- *Tăng glucose- huyết sinh lý*, ví dụ sau bữa ăn: chỉ là tạm thời, khi lượng insulin tiết ra chưa đủ mức. Tăng glucose huyết khi hồi hộp, xúc động: có tính chất thích nghi (khi hệ giao cảm hưng phấn, làm tiết adrenalin và glucagon), đón sẵn tình trạng cơ thể sẽ sử dụng nhiều glucose của máu.

- *Tăng glucose huyết bệnh lý* : khi nhược năng thật sự tế bào *beta* đảo tụy, hoặc ưu năng thực sự tuyến yên và thượng thận. Hậu quả : bệnh tiểu đường (xem bài *Rối loạn chuyển hoá glucid*).



Khi glucose bị tiêu thụ nhanh (ví dụ khi thi đấu) adrenalin có tác dụng làm tăng mức glucose huyết cho đạt mức 1,2 - 1,5g/l, còn glucagon tác dụng tiếp và duy trì mức đó

- Vai trò *điều chỉnh* nồng độ glucose trong máu - nhờ hệ nội tiết - có thể gặp rất phổ biến. Ví dụ, khi giảm glucose do đói : chỉ là tạm thời, khi nguồn glucose tân tạo chưa hình thành kịp, kể cả khi đói cồn cào. Sau đó, glucose huyết được nâng lên đạt ngưỡng tối thiểu và duy trì ổn định khá lâu, khiến cơ thể có thể nhịn đói hàng tuần, hay hàng tháng (xem bài Đói). Trường hợp tiêu thụ glucose mạnh mẽ (lao động, sốt...) hệ nội tiết vẫn có thể điều chỉnh để glucose huyết không giảm mà còn tăng lên. Khi nhiễm lạnh kéo dài, glucose huyết (từ nguồn glycogen gan) sẽ giảm dần nhưng sau đó sẽ được glucocorticoid duy trì để khỏi xuống dưới mức tối thiểu (xem Hội chứng thích nghi), và duy trì ở mức này rất lâu (nhiều giờ hoặc hàng ngày).

http://tieulun.hopto.org

- *Giảm glucose huyết bệnh lý* : gặp trong trường hợp ưu năng tụy hoặc nhược năng thượng thận. Cũng gặp khi cơ thể chịu một stress rất nặng nề và kéo dài : nhiễm lạnh trầm trọng ở giai đoạn cuối, đói hoàn toàn ở giai đoạn cuối, nhiễm khuẩn nặng (nhiễm khuẩn huyết, sốt rét ác tính), sốc nặng giai đoạn cuối... Cơ chế : cạn kiệt dự trữ năng lượng trong toàn cơ thể, mất cân bằng thần kinh thực vật và suy thượng thận sau quá trình thích nghi kéo dài.

6.2. TĂNG VÀ GIẢM CA^{++} HUYẾT

Nồng độ calci *giảm* có thể gây co giật các cơ, nguy hiểm ; còn khi nồng độ chất này tăng có thể gây đọng calci và vôi hoá nhiều mô, cơ quan. Việc giữ ổn định nồng độ sinh lý của calci chủ yếu nhờ hoạt động cân bằng các tuyến nội tiết.

Lượng calci của cơ thể khoảng 1000 g, trong đó 99% tham gia cấu tạo xương ở dạng muối không tan. Calci từ xương (và cơ) có thể trao đổi với máu, trở thành dạng ion hoá (Ca^{++}) tham gia đông máu, cũng như điều chỉnh hoạt động tế bào cơ và thần kinh. Chính các tuyến nội tiết có vai trò quyết định duy trì ổn định nồng độ Ca^{++} này.

- *Parathormon* của tuyến cận giáp có tác dụng tăng cường *hấp thu* calci từ ruột và ống thận vào máu nhưng quan trọng nhất là tăng cường *huy động* calci từ xương. Như vậy, tuyến này có vai trò làm tăng nồng độ calci trong máu mà tác dụng là chống chảy máu và chống co giật tự phát (sinh lý) đồng thời cũng tạo ra nguy cơ vôi hoá các mô (bệnh lý). Tác nhân làm tuyến cận giáp tăng cường sản xuất hormon là sự giảm nồng độ calci trong máu. Tuy nhiên, dưới tác dụng của parathormon, các xương dần dần bị hao hụt lượng calci của mình, có thể tới chỗ "loãng", "rỗ", kể cả gãy tự phát.

- *Calcitonin* của tuyến giáp có tác dụng ngược lại : làm giảm calci trong máu theo cơ chế :

(1) Ngăn cản huy động calci từ xương ra

(2) Tăng cường đào thải calci ở thận. Như vậy, nó đối lập với parathormon. Vai trò sinh lý của nó là chống tăng quá mức nồng độ calci, chống vôi hoá các mô. Tác nhân kích thích sản xuất calcitonin là sự tăng cao nồng độ calci trong máu. Hai hormon phối hợp hoạt động (dựa vào sự tăng giảm nồng độ Ca^{++} *ở máu)* để *duy trì ổn định* nồng độ calci trong máu. Tuy vậy, hậu quả chung là nguồn calci từ xương sẽ bị *hao hụt* dần.

- *Vitamin D*. Trong quá trình tiến hoá sinh vật, vitamin này đã từng là một "hormon", với đầy đủ 4 tiêu chuẩn :

(1) Nơi sản xuất là da

(2) Nguyên liệu ban đầu là cholesterol

(3) Tác nhân kích thích là tia tử ngoại

(4) Cơ quan đích là xương.

http://tieulun.hopto.org

Lâu ngày, quần áo che bớt tia tử ngoại, cơ thể ta phải trông cậy vào nguồn vitamin D ngoại sinh. Từ đó, một hormon trở thành một vitamin. Nhưng vẫn như xưa, nó hợp tác hoạt động và bổ khuyết những thiếu sót của hai hormon trên. Cụ thể, vitamin D có các tác dụng :

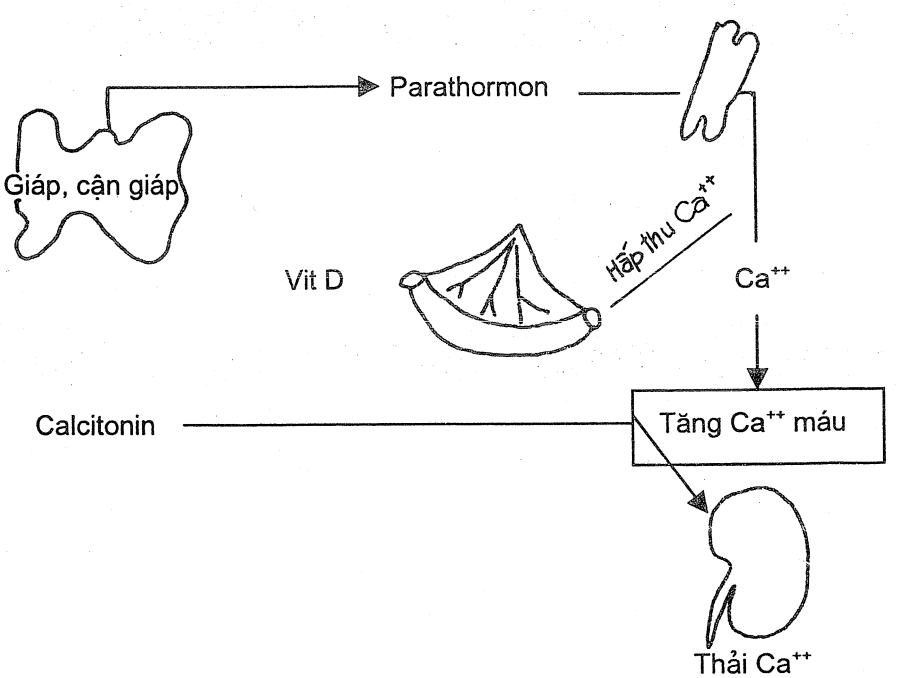
(1) Tăng cường sự *hấp thu* calci (và phosphat) từ ruột

(2) Tạo điều kiện để calci *lắng đọng* vào xương, tránh được tác dụng âm tính của parathormon đối với xương.

- *Giảm calci huyết bệnh lý* : thường do giảm thật sự chức năng cận giáp mà hậu quả là những cơn co giật tự phát. Xương không bị ảnh hưởng.

- *Tăng calci huyết bệnh lý* : chủ yếu do ưu năng cận giáp. Nồng độ calci ở máu cao, lượng calci bài tiết rất lớn. Hậu quả là gây loãng xương, rỗ xương và gãy xương không nguyên cớ.

- *Thiếu vitamin D* : biểu hiện bằng dự trữ calci của xương bị hao hụt, đưa đến rối loạn cấu tạo xương. Cơ chế : số calci huy động từ xương (để chống co giật) được đào thải qua thận vẫn chỉ ở mức bình thường (không tăng lên) nhưng không được bổ sung. Trường hợp này, nồng độ calci ở máu ít thay đổi nên không thể dựa vào để chẩn đoán chứng thiếu vitamin D.



Parathormon duy trì nồng độ Ca^{++} ở máu, có tác dụng chống co giật tự phát, nhưng đe dọa loãng xương và vôi hoá cơ quan. Calcitonin có tác dụng khắc phục hậu quả (vôi hoá) bằng cách thải calci nếu nồng độ chất này cao vượt ngưỡng. Vitamin D tăng cường hấp thu calci ở ruột, trả về xương, khắc phục hậu quả loãng xương (có sự hiệp đồng của estrogen).

http://tieulun.hopto.org

6.3. HUYẾT ÁP, ÁP LỰC THẨM THẤU VÀ KHỐI LƯỢNG MÁU

6.3.1. Sự liên quan - Các yếu tố chi phối :

Huyết áp :

Do nhiều yếu tố duy trì :

- *Lực bóp của tim* và *trương lực mạch* (sức cản): cả hai yếu tố đều có vai trò điều hoà của *thần kinh* (trung ương và thực vật) và của *nội tiết* (adrenalin của tủy thượng thận).

- Một yếu tố nữa quyết định huyết áp là *khối lượng máu* trong mạch, cũng chịu sự điều hoà của *nội tiết*. Cụ thể là,

(1) *khối lượng máu* của cơ thể được duy trì phần quan trọng là nhờ hormon ADH, với khả năng hấp thu nước rất triệt để ở ống thận. Vai trò sinh lý của ADH là rất lớn khi cơ thể bị mất nước hay thiếu nước.

(2) *khối lượng máu* còn được duy trì nhờ áp lực thẩm thấu, mà vai trò của Na^+ là chủ yếu ở dịch ngoại bào. Chính aldosteron (vỏ thượng thận) có tác dụng hấp thu rất triệt để Na^+ ở ống thận.

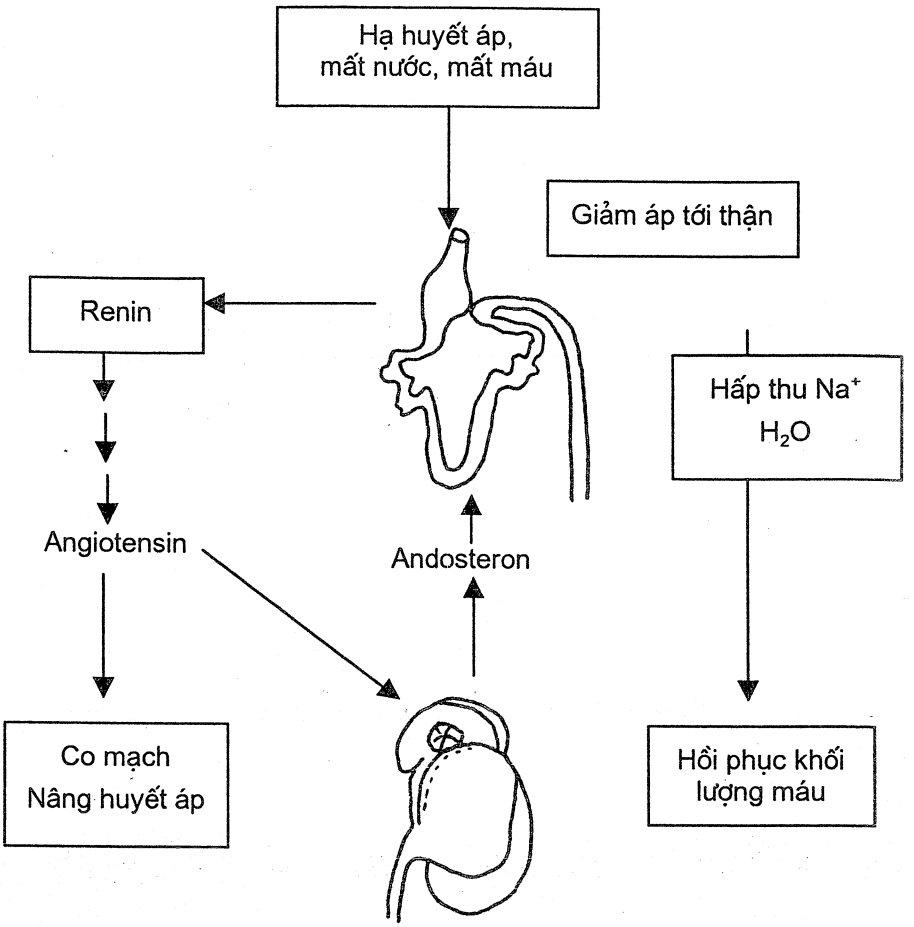
- Chất *renin* cũng là một yếu tố quan trọng. Đó là một enzym do thận tiết ra, nhưng lại được *tiết vào máu* và hoạt động ở *ngoài tế bào* (tức là như hormon), với vai trò biến angiotensinogen thành angiotensin - có tác dụng gây co mạch, duy trì huyết áp.

6.3.2. Sự tham gia của nội tiết

- *Aldosteron* có tác dụng tăng cường hấp thu Na^+ từ ống thận (cùng theo nó vào máu là Cl^- và cả H_2O). Hormon này có tác dụng rất lớn khi chế độ ăn thiếu muối NaCl, khi mất nhiều muối (vã mồ hôi, mất máu, tiêu chảy cấp...). Một chế độ ăn nhạt làm nước tiểu chỉ chứa một lượng Na^+ cực tiểu, đó là nhờ vỏ thượng thận tiết tối đa aldosteron. Trái lại, nếu đưa vào cơ thể lượng NaCl gấp 10 - 20 lần nhu cầu, aldosteron sẽ ngừng tiết và số muối trên sẽ được đào thải hết. Như vậy, aldosteron có tác dụng rất quyết định việc duy trì ổn định áp lực thẩm thấu của cơ thể, và qua đó duy trì khối lượng nước trong máu để ổn định huyết áp.

- *Anti-Diuretic Hormon (ADH),* trước đây còn có tên gọi *vasopressin* vì tác dụng gây tăng huyết áp của nó. Chính chất này cũng chi phối áp lực thẩm thấu và nhất là khối lượng máu, qua đó duy trì huyết áp. Hormon này giúp ống thận hấp thu tối đa lượng nước đào thải (khi cần thiết, ví dụ khi cơ thể mất nước, ADH sẽ làm cho thận bài tiết nước ở mức tối thiểu hoặc thậm chí không bài tiết). Trường hợp đưa vào cơ thể số nước gấp 5 - 10 lần nhu cầu, ADH sẽ được giảm hoặc ngừng tiết để cơ thể có thể đào thải 25 - 30 lít nước mỗi ngày. Chính sự thay đổi áp lực thẩm thấu là một tín hiệu quan trọng điều chỉnh tiết aldosteron và ADH.

http://tieulun.hopto.org



Hệ nội tiết điều chỉnh huyết áp, khối lượng máu.

Khi giảm áp tới thận, Renin sẽ tiết ra có vai trò nâng huyết áp, đồng thời thông qua aldosteron để hấp thu Na^+ ở ống thận (duy trì áp lực thẩm thấu). Ngoài ra, giảm áp còn tác dụng kích thích tiết ADH (hấp thu nước), thiếu oxy thận làm sản xuất erythropoietin (phục hồi khối hồng cầu).

- Nhờ áp lực thẩm thấu ổn định ở mức đẳng trương mà :

(1) Tế bào hoạt động bình thường, không trương lên hoặc teo đi

(2) Khối lượng nước của cơ thể dễ dàng duy trì hơn, trong đó có khối lượng huyết tương (một yếu tố quan trọng tạo nên huyết áp).

- Có nhiều tác nhân gây tăng hay giảm huyết áp, làm thay đổi áp lực thẩm thấu và khối lượng nước (làm chúng lệch khỏi các trị số sinh lý, vượt quá thời gian cho phép). Đó là :

(1) Bệnh lý của bản thân tim và mạch : ở đây không đi sâu (có thể xem Sinh lý bệnh tuần hoàn)

(2) Các tình trạng có rối loạn (nguyên phát hay thứ phát) sự hiệp đồng và điều hoà của các hormon aldosteron, ADH, renin, tủy thượng thận, như :

- Rối loạn chuyển hoá, mất máu, mất nước vượt ra khỏi khả năng điều chỉnh của nội tiết, thần kinh

http://tieulun.hopto.org

- Ưu năng hay nhược năng các tuyến nói trên

- Sốc các loại (mất máu, chấn thương, phản vệ, nhiễm khuẩn)

- Tăng tiết renin trong cao huyết áp do thận....

6.4. ĐIỀU HOÀ THÂN NHIỆT

Ngoài vai trò giữ hằng định nội môi như đã thấy rõ ở trên, nội tiết còn có vai trò giúp cơ thể *thích nghi với ngoại cảnh*. Chẳng hạn, thích nghi tích cực và thích nghi tiêu cực mà chúng ta sẽ đề cập ở phần dưới. Duy trì thân nhiệt cũng là một chức năng khác về thích nghi với ngoại cảnh.

6.4.1. Trung tâm điều nhiệt

Thần kinh điều hoà thân nhiệt qua sự duy trì cân bằng giữa thải nhiệt và tạo nhiệt.

Thải nhiệt chủ yếu nhờ các biện pháp vật lý : truyền nhiệt, bức xạ nhiệt (khi nhiệt độ môi trường thấp hơn thân nhiệt) và bay hơi nước qua mồ hôi, hơi thở (khi nhiệt độ môi trường cao). Vai trò thần kinh là chủ yếu.

Tạo nhiệt : nhờ các biện pháp hoá học (ôxy hoá các thức ăn chứa năng lượng), ngoài vai trò thần kinh, còn vai trò quan trọng của *nội tiết*.

6.4.2. Sự tham gia của nội tiết

- *Thyroxin* - một hormon tuyến giáp có vai trò quan trọng bậc nhất chi phối quá trình tạo nhiệt ở người lớn và cả trẻ lớn (từ trên 3 tuổi). Dưới tác dụng của hormon này, các chất glucid, lipid (và cả protid) bị ôxy hoá mạnh mẽ trong mọi tế bào nhưng mạnh nhất là ở tế bào cơ, và gan - để biến thẳng thành nhiệt mà không tạo ra ATP. Nhờ vậy cơ thể nhanh chóng sinh được một lượng nhiệt rất lớn. Khi hormon tuyến giáp tiết nhiều, các cơ sẽ co dưới dạng *rét run*, không sinh ra công mà sinh nhiệt. Đó là trường hợp khi cơ thể nhiễm lạnh đột ngột, nhiệt lượng mất đi rất lớn cần cấp tốc được bù đắp ; cũng như trong trường hợp *chất gây sốt* (pyrogen) tác động mạnh mẽ lên trung tâm điều nhiệt khiến cơ thể phải khẩn cấp sinh ra một nhiệt lượng lớn để thân nhiệt tăng nhanh. Rét run gặp trong một số trường hợp sốt do nhiễm khuẩn chính là do độc tố của vi sinh vật có tác dụng gây sốt mạnh mẽ và đột ngột, đòi hỏi cơ thể cấp tốc sản nhiệt.

Nor-adrenalin - một hormon khác hiệp đồng với hormon tuyến giáp trong thực hiện tạo nhiệt, bằng cách làm tăng chuyển hoá cơ bản, thể hiện ở quá trình ôxy hoá trong tế bào được đẩy mạnh khi tiêm hormon này cho con vật thí nghiệm. Ở trẻ em nhỏ tuổi, thyroxin chưa tham gia tạo nhiệt, nên nor-adrenalin có vai trò tạo nhiệt quan trọng nhất. Do vậy, khi trẻ bị nhiễm lạnh hay bị sốt, ta không gặp dấu hiệu "rét run" như ở người lớn.

Nhiều hormon khác cũng tham gia duy trì thân nhiệt, hoặc giúp cơ thể thực hiện phản ứng sốt, cùng với thần kinh và hai hormon trên. Đó là những hormon làm tăng nồng độ glucose trong máu, để cung cấp cho các tế bào (adrenalin, glucagon, glucocorticoid...).

http://tieulun.hopto.org

Khi có rối loạn sản xuất và hiệp đồng của các hormon này - ngoài những biểu hiện bệnh lý riêng cho mỗi hormon - bao giờ cũng có những rối loạn chung về điều hoà duy trì thân nhiệt.

6.5. HORMON VÀ SỰ RỐI LOẠN THÍCH NGHI TRONG CƠ CHẾ ĐỀ KHÁNG CHUNG

6.5.1. Đề kháng tích cực và đề kháng thụ động

Khi cơ thể bị chấn thương, đau đớn, giai đoạn đầu có tăng nhịp tim, nhịp hô hấp, tăng cường độ chuyển hoá và hưng phấn thần kinh. Có thể tăng cả huyết áp. Số năng lượng chi dùng tăng lên rất lớn. Trạng thái này cũng gặp khi con vật ở tư thế tấn công con mồi, hoặc tư thế phòng ngự tích cực, gồm cả chạy trốn. Khi nhiễm lạnh giai đoạn đầu, cơ thể huy động mọi năng lượng dự trữ để tạo nhiệt (bù đắp), ta cũng thấy các biểu hiện như trên.

Đó đều là *sự đề kháng tích cực*, gặp phổ biến khi cơ thể phản ứng lại các tác nhân gây stress. Đa số trường hợp, sau quá trình đề kháng tích cực, tình trạng stress qua đi, cơ thể sẽ trở về trạng thái bình thường (ban đầu).

Trong trường hợp stress *kéo dài*, sau giai đoạn đề kháng tích cực, cơ thể chuyển sang giai đoạn hai : *sốc* (sau chấn thương), *nhiễm lạnh, hạ thân nhiệt* (sau giai đoạn cố giữ thân nhiệt)..., đó chính là chuyển sang giai đoạn *đề kháng tiêu cực* (hay đề kháng thụ động).

Cơ chế đề kháng tích cực có vai trò của thần kinh và nội tiết, trong đó quan trọng nhất là thần kinh giao cảm và adrenalin. Còn đề kháng thụ động thì vai trò hàng đầu thuộc về glucocorticoid.

6.5.2. Vai trò của adrenalin trong đề kháng tích cực

a) Đặc điểm của adrenalin :

Adrenalin được hình thành từ nor-adrenalin trong quá trình tiến hoá sinh vật, nhờ được gắn thêm một nhóm methyl ($-CH_3$). Do vậy, nó có những *tác dụng mới*, ngoài các tác dụng mà nor-adrenalin cũng có, như : gây co mạch làm tăng huyết áp, giảm trương lực cơ trơn, tăng trương lực cơ vân, gây hưng phấn thần kinh, tăng chuyển hoá, tăng tạo nhiệt...

Cụ thể, adrenalin có *thêm* các tác dụng sau đây :

- Làm *dãn nở phế quản*, giúp cơ thể thu nhận thêm ôxy cần thiết cho đề kháng tích cực; trong khi nor-adrenalin không có tác dụng này..

- *Dãn mao mạch cơ vân* giúp nuôi dưỡng cơ, kéo dài khả năng co cơ;

- *Dãn mạch vành*, giúp cơ tim có thể tăng chức năng kéo dài;

- *Động viên glucose từ gan vào máu*. Tác dụng này nhanh hơn glucagon;

- *Gây dãn đồng tử, dựng lông*, và tiết mồ hôi;

- *Tăng ngưỡng đau* (giúp chịu đau tốt hơn).

http://tieulun.hopto.org

b) Vai trò của adrenalin trong đề kháng tích cực

Tất cả các đặc điểm kể trên đều có tác dụng hiệp đồng, hỗ trợ phản ứng đề kháng tích cực của cơ thể với những tác nhân kích thích từ ngoại cảnh (sinh lý và bệnh lý), giúp cơ thể vượt qua được những thử thách sinh học và bệnh học, cụ thể là vượt qua được trạng thái stress.

Adrenalin có vai trò quan trọng bậc nhất trong huy động mọi tiềm năng phản ứng và đề kháng của cơ thể với stress (có sự phối hợp với một số hormon khác, nhất là glucocorticoid). Vài ví dụ:

- Khi động vật tấn công hay tích cực chạy trốn; khi bị thương;
- Khi thi đấu căng thẳng;
- Giai đoạn đầu của sốc chấn thương; sốc mất máu;
- Giai đoạn đầu của nhiễm lạnh, sốt;
- Phản ứng tích cực khi đau đớn;
- Phản ứng chống stress trong lo sợ, hoảng hốt, tức giận quá mức...;
- ...vân vân.

Nhờ đề kháng tích cực, cơ thể vượt qua được các trạng thái stress nặng, loại trừ được nó, nhưng hậu quả là sự hao hụt hay cạn kiệt nguồn năng lượng dự trữ. Mặt khác, nếu tác nhân kích thích quá mạnh hoặc quá kéo dài, cơ thể sẽ chuyển sang đề kháng thụ động với số dự trữ năng lượng đã cạn.

6.5.3. Cơ chế đề kháng thụ động

Có vai trò quan trọng bậc nhất của glucocorticoid.

Cùng với glucagon, thyroxin..., hormon này tham gia ngay từ giai đoạn đề kháng tích cực nhưng chưa giữ vai trò chính. Nó giúp duy trì nồng độ glucose cao trong máu, đáp ứng tình trạng tăng sử dụng năng lượng.

Sang giai đoạn 2, glucocorticoid giữ vai trò chủ yếu, như trong *hội chứng thích nghi* (với các stress) đã nói ở trên. Lúc này, thần kinh (vỏ não và giao cảm) bị ức chế; trương lực cơ giảm, huyết áp hạ, chuyển hoá giảm. Cơ thể sử dụng năng lượng ở mức rất thấp.

a) Tác dụng của glucocorticoid:

Nó có những tác dụng rất phù hợp trong đề kháng thụ động :

(1) *Tân tạo glucose* từ acid amin. Tác dụng này có vai trò rất quan trọng khi nguồn dự trữ glucose đã cạn kiệt do tiêu thụ trong giai đoạn đề kháng tích cực trước đó.

(2) N*găn cản glucose vào các tế bào*, nhất là tế bào cơ. Chỉ tế bào não (vốn không phụ thuộc insulin) là tiếp tục được nuôi dưỡng. Nhờ vậy, sự tiêu thụ glucose sẽ giảm. Từ 2 tính chất trên, nó có thêm tính chất thứ 3.

(3) *Tiết kiệm nguồn glucose* ít ỏi và quý hiếm này, để nuôi tế bào não.

http://tieulun.hopto.org

b) Vai trò trong đề kháng thụ động:

Cách đề kháng này giúp cơ thể duy trì được sự sống lâu dài, trước hết là duy trì sự sống của thần kinh (não). Vai trò của corticosteroid là rất quyết định trong các ví dụ sau đây:

- Giai đoạn muộn của sốc chấn thương, mất máu, và các sốc khác...
- Giai đoạn muộn của nhiễm lạnh
- Giai đoạn sau của phản ứng với đau đớn
- Giai đoạn sau của trạng thái đói... vân vân.

Trong những trường hợp đặc biệt, cơ thể đi thẳng vào đề kháng thụ động (không qua đề kháng tích cực), nhờ vậy tránh được những phản ứng "ồn ào, lãng phí và tuyệt vọng" (theo Laborit).

Ví dụ, con dơi về mùa đông đã ngủ ở trạng thái đề kháng thụ động, nhờ vậy với số thức ăn dự trữ không lớn lắm trong cơ thể, nó chịu đựng được nhiều tháng nhịn đói. Trạng thái cơ thể lúc đó là : tim chậm, huyết áp thấp, giảm chuyển hoá, giảm tiêu thụ năng lượng, giảm thân nhiệt, giảm trương lực cơ, ức chế thần kinh... Các tuyến tham gia đề kháng tích cực giảm tiết đến tối thiểu, ngược lại, glucocorticoid lại tăng tiết. Đang ngủ đông, nếu được tiêm liên tục cafein hoặc adrenalin, con dơi sẽ thức dậy và đề kháng tích cực với rét và đói và sẽ chết vì cạn nhanh dự trữ.

Tình trạng "ngủ đông nhân tạo" trước đây vẫn thực hiện để mổ tim, mổ não...thực chất là đưa cơ thể vào ngay trạng thái đề kháng phòng ngự - mà không qua đề kháng tích cực.

Ở thí nghiệm gây sốc chấn thương, nếu sớm sử dụng morphin và glucocorticoid sẽ làm mất giai đoạn sốc cường, hoặc sốc cường chỉ thoảng qua, sẽ giúp con vật cầm cự được rất lâu. Trong thực nghiệm gây sốc chấn thương cho chó thì giai đoạn "sốc cường" chính là sự huy động cơ chế đề kháng tích cực (sử dụng rất nhiều năng lượng) ; sau đó, giai đoạn "sốc nhược" là sự thể hiện cơ chế đề kháng thụ động, duy trì được khá dài.

7. CHẨN ĐOÁN THIỂU NĂNG & ƯU NĂNG

Bước đầu, thường do sự gợi ý của các triệu chứng lâm sàng mà thầy thuốc nghĩ đến rối loạn nội tiết. Nếu triệu chứng lâm sàng *rất điển hình* và xét nghiệm thấy nồng độ hormon trong máu cũng *thật sự* tăng (hay giảm) thì có thể khẳng định chẩn đoán là ưu năng (hay thiểu năng).

Khó khăn hay gặp là ở nhóm người bình thường nồng độ hormon cũng rất thay đổi. Hormon T_4 (tuyến giáp) có thể chênh lệch tới 3 lần (4-12 $\mu g/100ml$) ở người bình thường, do vậy nhiều trường hợp phải nghi ngờ: có thật ưu năng (hay thiểu năng)? Vì lẽ đó việc tiếp theo thường là phải phân biệt ưu năng (hay thiểu năng) là *thật* , hay là *giả*.

http://tieulun.hopto.org

7.1. PHÂN BIỆT "THẬT" HAY "GIẢ"

7.1.1.Ưu năng giả

Là trường hợp tuy có những triệu chứng *lâm sàng* ưu năng nhưng khi đo trong máu thì nồng độ hormon vẫn bình thường (không cao, mà có khi còn thấp). Cơ chế đưa đến các triệu chứng lâm sàng *ưu năng (giả)* là :

- Hormon bị hủy chậm (khi suy gan, suy thận...),

- Cơ quan đích tăng nhạy cảm với hormon;

- Giảm tổng hợp chất vận chuyển hormon, khiến lượng hormon ở dạng tự do (dạng hoạt động) chiếm tỷ lệ cao;

- Trong cơ thể có nhiều hormon nguồn gốc ngoại sinh (tổng hợp) - được đưa vào với mục đích điều trị.

7.1.2. Thiểu năng giả

Khi tuyến sản xuất một lượng hormon không giảm, có khi còn tăng, nhưng vẫn có những dấu hiệu lâm sàng nói lên thiểu năng tuyến. Cơ chế là :

- Tốc độ hủy hay bất hoạt hormon quá nhanh;

- Cơ quan đích giảm nhạy cảm với hormon;

- Nhu cầu hormon tăng cao nhưng chức năng tuyến chỉ tăng ít...

7.1.3. Xác định ưu năng (hay thiểu năng) là "giả" hay "thật"

Việc xét nghiệm cần thiết để quyết định chẩn đoán, ngoài đo *nồng độ chung* hormon, phải đo cả nồng độ hormon ở dạng tự do; nếu có thể, đo nồng độ chất tải hormon.

Có hai trường hợp kết quả xét nghiệm :

- Nếu xác định ưu năng (hay thiểu năng) chỉ là giả : người ta không cần tác động vào tuyến để điều trị, ví dụ, không dùng phẫu thuật cắt bớt tuyến (hoặc không tìm cách kích thích tuyến).

- Trái lại, nếu đã khẳng định là ưu năng (hay thiểu năng) thật, người ta còn cần phải tiếp tục xác định thêm : Ưu năng (hay thiểu năng) này là :

- Do nguyên nhân tại tuyến, hay

- Do nguyên nhân từ *ngoài tuyến.*

7.2. CHẨN ĐOÁN "TẠI TUYẾN", HAY "NGOÀI TUYẾN"

7.2.1. Ưu năng

Thử tìm cách *kìm hãm* tuyến (hay cắt đứt các nguồn kích thích nó), xem nó đáp ứng ra sao? Nếu nó giảm tiết hormon thì đó là ưu năng "ngoài tuyến". Và nếu ngược lại: là ưu năng "tại tuyến".

http://tieulun.hopto.org

Ví dụ, khi thượng thận (thực sự) ưu năng, người ta vẫn cần biết đó là do sự quá sản, u, phì đại "ngay tại thượng thận" (*tại tuyến*), hay đó là do nó bị tuyến yên kích thích *từ ngoài*. (vì cách điều trị khác hẳn nhau)

Trước đây, để chẩn đoán, phải làm các *nghiệm pháp "động"*. Chẳng hạn, trước một bệnh nhân ưu năng thượng thận (thật), người ta tìm cách cắt đứt sự kích thích từ tuyến yên - bằng cách đưa vào cơ thể một liều lớn hormon thượng thận (loại tổng hợp) - rồi theo dõi xem :

- Nếu thượng thận vẫn tiết nhiều hormon (loại thiên nhiên) thì đó là ưu năng *tại tuyến*;

- Ngược lại, nếu nó giảm tiết khi bị cắt nguồn kích thích từ tuyến yên, thì đó là ưu năng *ngoài tuyến*, tức là ưu năng do tuyến yên.

Nay, do có thể đo ACTH, nên cách chẩn đoán đơn giản hơn nhiều. Cụ thể, đo thử ACTH ở máu :

- Nếu nồng độ ACTH *cao*: ưu năng thượng thận *ngoài tuyến*;

- Nếu nồng độ ACTH *thấp*: ưu năng thượng thận *tại tuyến*.

Ví dụ 2 : một trẻ em phát triển sinh dục sớm, được *chẩn đoán xác định* là ưu năng buồng trứng (tinh hoàn) căn cứ vào kết quả đo hormon sinh dục (thấy tăng cao và tăng kéo dài trong máu). Để xác định tiếp là *tại tuyến* (sinh dục) hay *ngoài tuyến* (do tuyến yên) chỉ cần đo các hormon thích hợp của tuyến yên : nếu tăng là ngoài tuyến ; nếu giảm là tại tuyến.

7.2.2. Thiểu năng

Muốn biết thiểu năng là "tại tuyến" hay "ngoài tuyến", người ta dùng biện pháp *kích thích* tuyến. Nếu nó vẫn không đáp ứng : thiểu năng do chính nó. Nếu nó vẫn đáp ứng : thiểu năng do các nguyên nhân bên ngoài nó.

Ví dụ. Một người được chẩn đoán xác định là thiểu năng tuyến thượng thận (nồng độ hormon rất thấp), muốn biết là thiểu năng tại tuyến hay ngoài tuyến, trước đây người ta tiêm ACTH để thử kích thích nó. Nếu nó đáp ứng tốt (tăng sản xuất steroid) thì đó là thiểu năng ngoài tuyến (do thiếu nguồn kích thích từ tuyến yên); ngược lại nếu nó không đáp ứng (vẫn kém sản xuất steroid) thì đó là thiểu năng do chính nó.

Trường hợp này có thể chẩn đoán đơn giản hơn nếu đo được ACTH.

- Nếu nồng độ ACTH *cao*: thiểu năng thượng thận *tại tuyến*;

- Nếu nồng độ ACTH *thấp*: thiểu năng thượng thận *ngoài tuyến*.

Ví dụ 2. Một phụ nữ 40 tuổi có biểu hiện suy sinh dục được chẩn đoán xác định bằng cách đo hormon trong máu (oestrogen, progesteron), thấy *giảm* rõ rệt. Sau đó, đo thêm FSH và LH : nếu thấy FSH và LH tăng vọt thì xác định là suy sinh dục tại tuyến (mãn kinh).

http://tieulun.hopto.org

Với các tuyến phụ thuộc tuyến yên, như tuyến giáp và thượng thận, cũng tiến hành theo cách tương tự như vậy.

Với những tuyến không phụ thuộc tuyến yên, người ta cũng chẩn đoán phân biệt ưu/thiểu năng *tại tuyến* và *ngoài tuyến* bằng cách đo hormon tuyến đó trong các trường hợp:

* tuyến hoạt động tự nhiên; và

* tuyến hoạt động khi bị kích thích, hoặc bị ức chế (tùy theo chẩn đoán trước đó là thiểu năng hay ưu năng).

http://tieulun.hopto.org

SINH LÝ BỆNH HỌC

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập và sửa bản in: BS. LÊ THỊ KIM TRANG
Trình bày bìa: CHU HÙNG
Kỹ thuật vi tính: LÊ THỊ KIM TRANG

GIÁ: 115.000 Đ

In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27 cm, tại Công ty in Y học.
Giấy phép xuất bản số: 20 - 2012/CXB/265 - 208/YH.
In xong và nộp lưu chiểu Quý IV năm 2012.

http://tieulun.hopto.org

http://tieulun.hopto.org