



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y TẾ CÔNG CỘNG

SINH LÝ BỆNH - MIỄN DỊCH



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y TẾ CÔNG CỘNG

SINH LÝ BỆNH - MIỄN DỊCH

(Tái bản lần thứ nhất, có sửa chữa bổ sung)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2006

Chủ biên:

GS.TS. Văn Đình Hoa

Tham gia biên soạn:

GS.TS. Văn Đình Hoa

PGS.TS. Phan Thị Thu Anh

PGS. TS. Nguyễn Thị Vinh Hà

Thư ký biên soạn:

PGS. TS. Nguyễn Thị Vinh Hà

LỜI NÓI ĐẦU

Dù mục tiêu đào tạo thành Bác sĩ hay Cử nhân Y học, thành cán bộ làm công tác quản lý hay trực tiếp chăm sóc sức khỏe nhân dân thì những năm đầu của khóa học phải được trang bị những kiến thức cơ bản, cơ sở các nguyên lý chung nhất, phương pháp luận, phương pháp công tác của ngành... Miễn dịch - Sinh lý bệnh là một trong các môn cơ sở được giảng dạy ở những năm đầu của khóa trình đào tạo, với mục tiêu là: cung cấp cho sinh viên một số kiến thức và lý luận cơ bản, phương pháp tư duy logic để tiếp thu tốt các kiến thức chuyên ngành và phục vụ cho công tác thực tế khi ra trường.

Với tinh thần góp phần kiến tạo cho người cán bộ y tế phương pháp làm việc khoa học, tư duy phân tích tổng hợp trên cơ sở hiểu biết các yếu tố chi phối sức khỏe con người, quy luật tác động của các yếu tố gây bệnh, quy luật phát sinh phát triển của bệnh, giúp học viên tiếp thu tốt các môn học chuyên ngành, phục vụ thiết thực công tác sau khi ra trường.

Với mong muốn như vậy, cuốn sách: "*Sinh lý bệnh - Miễn dịch*" tái bản có sửa chữa lần này bao gồm một số bài cơ bản của Miễn dịch học và Sinh lý bệnh:

- *Phần MDH*: khái niệm về đáp ứng miễn dịch của cơ thể, đáp ứng miễn dịch tự nhiên (miễn dịch không đặc hiệu), đáp ứng miễn dịch thu được (miễn dịch đặc hiệu: miễn dịch thể dịch, miễn dịch qua trung gian tế bào), một số bệnh lý miễn dịch thường gặp trong cộng đồng (bệnh lý quá mẫn và suy giảm miễn dịch), ứng dụng MDH trong tiêm chủng phòng bệnh, phát hiện sàng lọc các bệnh truyền nhiễm, bệnh xã hội.
- *Phần SLB*: sinh lý bệnh đại cương: khái niệm bệnh, bệnh nguyên, bệnh sinh. Một số quá trình bệnh lý điển hình: viêm, sốt... Một số bệnh lý cơ quan thường gặp trong cộng đồng: tiêu hóa, gan mật, hô hấp, tiết niệu...

Cuốn sách này nhằm phục vụ đào tạo cử nhân y tế.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn và tiếp thu các ý kiến đóng góp của Quý vị.

Hà Nội, ngày 10 tháng 10 năm 2005

Chủ biên

GS.TS. Văn Đình Hoa

MỤC LỤC

STT	Tên bài	Tên tác giả	Trang
1	Giới thiệu môn học: Khái niệm về bệnh - Bệnh nguyên - Bệnh sinh.	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	7
2	Rối loạn chuyển hóa nước và điện giải - Rối loạn thăng bằng kiềm toan.	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	23
3	Sinh lý bệnh quá trình viêm.	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	33
4	Sinh lý bệnh điều hoà thân nhiệt - Sốt.	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	41
5	Sinh lý bệnh tạo máu.	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	50
6	Sinh lý bệnh chức năng hô hấp.	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	61
7	Sinh lý bệnh hệ tuần hoàn.	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	71
8	Sinh lý bệnh tiêu hóa.	<i>TS. Nguyễn Thị Vinh Hà</i>	80
9	Sinh lý bệnh chức năng gan.	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	94
10	Sinh lý bệnh chức năng thận.	<i>TS. Nguyễn Thị Vinh Hà</i>	105
11	Khái niệm về đáp ứng miễn dịch.	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	115
12	Đáp ứng miễn dịch tế bào.	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	122
13	Đáp ứng miễn dịch thể dịch.	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	131
14	Kháng nguyên - Vacxin - Miễn dịch chống vi sinh vật.	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	144
15	Bệnh lý miễn dịch.	<i>TS. Nguyễn Thị Vinh Hà</i>	156

GIỚI THIỆU MÔN HỌC - KHÁI NIỆM VỀ BỆNH - BỆNH NGUYÊN - BỆNH SINH

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày được các bước và tầm quan trọng của phương pháp thực nghiệm trong y học.
2. Nêu được quan niệm hiện nay về bệnh.
3. Giải thích được: bệnh có tính chất là một cân bằng mới kém bền vững, bệnh hạn chế khả năng thích nghi, hạn chế khả năng lao động, chi phí tốn kém.
4. Trình bày mối quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh, quy luật nhân quả trong bệnh nguyên.
5. Trình bày được các yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến quá trình phát sinh, phát triển và kết thúc của bệnh, vòng xoắn bệnh lý.

1. GIỚI THIỆU MÔN HỌC

1.1. Đại cương

Cũng như các ngành khoa học khác, ngày nay y học đã và đang phân tách thêm nhiều phân môn, nhiều chuyên khoa khác nhau, một xu thế phát triển tất yếu. Mỗi một khoa, mỗi một phân môn thường đi rất sâu vào lĩnh vực của mình, coi nhẹ hoặc lãng quên các chuyên khoa khác, kể cả các khoa gần gũi mình. Sự phát triển mạnh mẽ của khoa học, kỹ thuật, cùng với sự phát triển công nghệ chuyển tải đã làm cho lượng thông tin có thể truy cập được quá nhiều, mỗi một người khó có thể nắm hết được. Trong đào tạo, các chuyên khoa thường cung cấp cho học viên nhiều kiến thức rất hẹp, rất sâu, ít chú ý đến kiến thức cơ bản.

Trước khi học các môn lâm sàng, các môn chuyên ngành, đồng thời để chuẩn bị tốt hành trang cho người cán bộ y tế phục vụ công tác bảo vệ chăm sóc sức khỏe cộng đồng, sinh lý bệnh là một trong các môn học trang bị cho học viên phương pháp luận, một số nguyên lý chung nhất đã và đang được tổng hợp từ các môn học cơ bản và cơ sở liên quan.

1.1.1. Định nghĩa

Sinh lý bệnh học là môn học nghiên cứu về những thay đổi chức năng của các tế bào, mô, cơ quan khi bị bệnh, rút ra các quy luật hoạt động của cơ quan, hệ thống cơ quan bị bệnh, các quá trình bệnh lý điển hình... để hiểu quy luật hoạt động của bệnh nói chung.

Một cơ quan có thể bị nhiều bệnh khác nhau. Phổi có thể bị các bệnh cụ thể khác nhau như: viêm phổi, áp xe phổi, xơ phổi, tràn dịch màng phổi. Mỗi một



bệnh ấy, có riêng những đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đặc trưng. Nhưng tất cả các bệnh ấy lại có một số dấu hiệu chung thuộc về chức năng của phổi như: khó thở, thiếu oxy. Đó là sinh lý bệnh cơ quan, bộ phận.

Một số bệnh có thể xảy ra ở nhiều cơ quan khác nhau như: viêm, rối loạn vi tuần hoàn, rối loạn chuyển hóa, phản ứng miễn dịch... Một bệnh có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như: sốt, viêm, mất nước, mất muối... Những quá trình bệnh lý này rất hay gặp trong thực tế, đó là sinh lý bệnh đại cương.

Đi từ hiện tượng đến bản chất, từ cụ thể đến tổng quát, sinh lý bệnh nghiên cứu quy luật hoạt động của các yếu tố gây bệnh, quá trình phát sinh, phát triển, kết thúc của bệnh... để hiểu bệnh là gì và tìm biện pháp chế ngự chúng.

1.1.2. Nội dung môn học: gồm hai phần

- *Sinh lý bệnh cơ quan*: bệnh lý của các cơ quan như: Tuần hoàn, Hô hấp, Tiêu hóa, Tiết niệu, Tạo máu...
- *Sinh lý bệnh đại cương*: các khái niệm và quy luật chung về bệnh:
 - + Khái niệm về bệnh.
 - + Khái niệm về nguyên nhân gây bệnh: bệnh nguyên.
 - + Khái niệm về bệnh sinh: quá trình phát sinh, phát triển, kết thúc bệnh.

Sinh lý bệnh các quá trình bệnh lý chung: các bệnh gặp ở nhiều cơ quan, do nhiều nguyên nhân gây ra nhưng diễn ra theo một quy luật chung nhất định nào đó: viêm, sốt, rối loạn chuyển hóa, đói, rối loạn vi tuần hoàn, rối loạn miễn dịch...

1.2. Vị trí, tính chất của môn sinh lý bệnh

Sự ra đời của phương pháp thực nghiệm đã đẩy nhanh tốc độ phát triển của y học. Những quy luật hoạt động sinh lý của nhiều cơ quan: tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa... tìm ra trên động vật thực nghiệm, được kiểm chứng trên người. Các quy luật hoạt động của cơ thể bị bệnh cũng vậy: từ các thay đổi về hình thái và chức năng quan sát được trên mô hình bệnh lý thực nghiệm đã được đối chiếu trên người bệnh. Môn sinh lý bệnh hình thành từ hai nguồn: nghiên cứu sinh lý học ứng dụng hay sinh lý lâm sàng và nghiên cứu bệnh học.

Từ thế kỷ XX các môn học như: Hoá sinh, Di truyền, Miễn dịch, Sinh học phân tử, Môi sinh... phát triển mạnh mẽ, các công trình nghiên cứu càng ngày càng đi sâu vào thế giới vi mô, đã cung cấp nhiều phương tiện kỹ thuật và kiến thức để nghiên cứu các quy luật hoạt động của cơ thể lúc bình thường cũng như khi bị bệnh. Hoạt động của con người liên quan chặt chẽ với môi sinh, hoạt động của tế bào gắn chặt với vi môi trường của chúng (vi tuần hoàn cùng với các chất và vi chất như: protein, nội tiết tố, vitamin, các nguyên tố vi lượng). Hoạt động của các tế bào, các mô, các cơ quan trong cơ thể liên quan mật thiết với nhau, mặc dù giữa các tiểu thể trong tế bào, giữa các tế bào, các mô, các cơ quan có các vách ngăn cách. Các quy luật hoạt động khi bình thường hay khi bị bệnh ở mức phân tử, tế bào, hoặc ở mức cơ quan hoặc toàn cơ thể..., cũng không ra khỏi những quy

luật chung cho mọi cơ thể, thậm chí cho cả một quần thể. Đó chính là đối tượng nghiên cứu của sinh lý bệnh.

1.2.1. Vị trí môn sinh lý bệnh

- *Các môn học liên quan với môn sinh lý bệnh:*

Trong khóa trình đào tạo, mọi môn học đều liên quan và bổ trợ cho nhau. Các môn học của các năm được sắp xếp theo một trình tự logic về nhận thức. Trong khóa trình đào tạo cán bộ y tế, môn sinh lý bệnh được học sau các môn học cơ bản và một số môn y học cơ sở. Hai môn học liên quan rất chặt chẽ và là môn cơ sở cho sinh lý bệnh, đó là: Sinh lý học và Hóa sinh y học.

Biết rõ giới hạn các thông số về chức năng hoạt động của các cơ quan, hàm lượng các yếu tố trong các dịch của cơ thể trong trạng thái khỏe mạnh bình thường thì mới biết đâu là bệnh. Tuy nhiên vấn đề này không phải là dễ vì cơ thể có khả năng hoạt động thích nghi, bù trừ.

Các môn học cơ bản như: Toán, Hóa, Sinh học..., các môn y học cơ sở khác như: Vi sinh, Ký sinh trùng, Mô phôi... có vai trò bổ sung kiến thức để học tốt môn Sinh lý bệnh. Kiến thức các môn: Di truyền, Miễn dịch, Dược lý... làm sáng tỏ thêm cơ chế hoạt động của các yếu tố gây bệnh, cơ chế phát sinh, diễn biến của bệnh. Các môn giảng dạy cùng thời gian với môn Sinh lý bệnh thì Giải phẫu bệnh là môn gần gũi nhất, cung cấp các bằng chứng về sự thay đổi hình thái đại thể, vi thể, siêu cấu trúc của các mô, các cơ quan khi bị bệnh, củng cố cho các lập luận về cơ chế thay đổi chức năng các cơ quan bị bệnh.

- *Sinh lý bệnh là môn tiền lâm sàng, môn cơ sở cho lâm sàng.*

Thực tiễn của công tác bảo vệ, chăm sóc sức khỏe cộng đồng đòi hỏi người cán bộ y tế có kiến thức tổng hợp, có khả năng và thái độ xử lý được một số tình huống xảy ra trong thực tế. Để chuẩn bị cho việc tiếp thu kiến thức của các môn học dự phòng, các môn chuyên ngành, đặc biệt các môn lâm sàng thì sinh lý bệnh là một trong các môn học cung cấp cho học viên một số quy luật hoạt động chung nhất của các yếu tố gây bệnh, quy luật diễn biến cũng như kết thúc bệnh và phương pháp luận. Do vậy sinh lý bệnh là môn cơ sở cho các môn:

- Bệnh học cơ sở và bệnh học lâm sàng.
- Dự phòng: phòng bệnh, phòng các hậu quả xấu của bệnh và biến chứng.

Lâm sàng và thực địa là nơi thử thách, nơi kiểm chứng khách quan của lý luận.

1.2.2. Tính chất môn sinh lý bệnh

- *Tính chất tổng hợp:* Môn sinh lý bệnh đi từ các hiện tượng bệnh lý cụ thể tìm cách khái quát hóa thành những quy luật hoạt động của cơ thể bị bệnh. Sinh lý bệnh vận dụng nhiều thành quả khoa học của các môn học khác, sử dụng các phương pháp kỹ thuật của các chuyên ngành khác (Hóa sinh, Huyết học, Sinh học, Tế bào, Miễn dịch...) để nghiên cứu và giải thích cơ chế các biểu hiện lâm sàng, cơ chế thay đổi các xét nghiệm...



- **Tính lý luận:** Sinh lý bệnh trang bị cho học viên một số kiến thức cơ bản để có thể cắt nghĩa được các hiện tượng bệnh lý. Có lý luận và biết vận dụng lý luận trong thực tiễn sẽ giúp người cán bộ y tế làm tốt và hiệu quả công tác phòng bệnh, chữa bệnh, có các quyết định xử lý đúng đắn.
- **Cơ sở của y học hiện đại:** nền y học cổ truyền của Việt Nam cũng như của các nước khác đã đem lại nhiều kinh nghiệm quý báu, nhiều phương thuốc hiệu nghiệm cho cộng đồng các dân tộc. Trải qua nhiều thế kỷ, trước khi có các môn Sinh lý học, Giải phẫu và Thực nghiệm thì y học cổ truyền không phát triển được hoặc phát triển rất chậm chạp. Nhờ kết hợp nghiên cứu hình thái và chức năng của từng cơ quan, bộ phận trong trạng thái bình thường cũng như khi bị bệnh, áp dụng phương pháp thực nghiệm để tìm các quy luật hoạt động của bệnh nên y học hiện đại phát triển rất nhanh chóng. Phương pháp thực nghiệm ra đời ở châu Âu cho nên y học của phương Tây phát triển sớm và nhanh hơn y học của phương Đông.

1.3. Phương pháp trong sinh lý bệnh: đó là phương pháp thực nghiệm

1.3.1. Định nghĩa

Từ các hiện tượng quan sát được trong thực tế, trên quan điểm duy vật để ra giả thuyết hợp lý nhất, tiến hành các thí nghiệm khoa học để chứng minh giả thuyết đó đúng hay sai.

1.3.2. Các bước

- **Bước một:** quan sát

Trước một thực địa hay trước một người bệnh, người cán bộ phải quan sát kỹ mĩ, khách quan để thu thập các dấu hiệu, các thông tin... Từ lâu, y học cổ truyền đã sử dụng "vọng, vân, vấn, thiết", y học hiện đại thì đề ra: "hỏi, nhìn, sờ, gõ, nghe".

Trong y học dự phòng, quan sát cũng rất quan trọng để thu thập các yếu tố môi trường, vi khí hậu, tình hình kinh tế, văn hóa, xã hội của địa phương, của cộng đồng. Ngày nay, ngoài việc sử dụng các ngũ quan để thu thập các thông tin, người ta còn sử dụng nhiều phương tiện máy móc, dụng cụ để đo đạc, tiến hành các xét nghiệm về máu, nước tiểu, X quang, siêu âm... Từ các thông tin thu được, tiến hành phân tích lập luận tìm ra dấu hiệu nào là chính, dấu hiệu nào là phụ.

- **Bước hai:** đề ra giả thuyết

Từ các thông tin thu được, vận dụng các kiến thức, các lý luận đã được đào tạo và tự học, trên quan điểm duy vật biện chứng để đề ra giả thuyết (chẩn đoán, dự đoán).

- **Bước ba:** chứng minh giả thuyết vừa nêu ra

Phải tiến hành nhiều biện pháp, nhiều thí nghiệm chuyên sâu khác nhau về vật lý, hóa học, tế bào, miễn dịch, phân tử..., kể cả điều trị thử để chứng minh. Chú ý lựa chọn các kỹ thuật, các xét nghiệm liên quan với giả thuyết, tránh tràn lan gây lãng phí.

Phương pháp thực nghiệm đòi hỏi người cán bộ phải làm việc hết sức tỉ mỉ, chính xác, phải hết sức trung thực với các kết quả thu được.

2. KHÁI NIỆM VỀ BỆNH

2.1. Đại cương

Bệnh là gì? Câu hỏi này có từ khi có loài người, nhưng câu trả lời lại luôn thay đổi theo từng giai đoạn lịch sử, theo sự phát triển của nền kinh tế, xã hội, sự phát triển khoa học kỹ thuật, trình độ dân trí, theo thể giới quan của từng thời đại, nó phản ánh cuộc đấu tranh giữa duy vật và duy tâm. Mỗi một quan niệm về bệnh, có phương pháp phòng và chữa bệnh riêng. Do vậy để làm tốt nhiệm vụ đấu tranh chống bệnh tật, người cán bộ y tế phải có quan điểm đúng đắn về bệnh, hiểu bản chất của bệnh.

2.2. Khái niệm về bệnh qua các thời kỳ lịch sử

2.2.1. Thời kỳ sơ khai (thời kỳ nguyên thủy)

Con người hoàn toàn bất lực trước thiên nhiên, vạn vật đều thần bí, bất cứ hiện tượng nào tồn tại trên trái đất cũng do các lực siêu hình, các vị thần linh điều hành. Bệnh tật là sự trừng phạt của các đấng tối cao: trời, đất, thần, thánh, ma, quỷ... Vì vậy, chỉ có cầu cúng, cầu xin trời, đất, thần linh, trừ khử ma tà quỷ dữ mới mong tránh khỏi bệnh tật. Quan niệm lạc hậu, mê tín dị đoan này tồn tại khá lâu, nhất là ở những vùng kinh tế xã hội nghèo nàn, dân trí thấp, không làm chủ được vận mệnh của mình.

2.2.2. Thời kỳ văn minh cổ đại

- *Thời kỳ cổ Trung Hoa:*

Nền y học cổ Trung Hoa phản ánh quan điểm triết học đương thời: vạn vật đều do hai lực "Âm, Dương" và năm nguyên tố (ngũ hành): Kim, Mộc, Thủy, Hoả, Thổ" tạo thành. Âm dương là hai lực đối lập chế áp nhau, nhưng lại điều hoà nhau. Năm nguyên tố quan hệ với nhau theo quy luật tương sinh tương khắc: kim sinh Thủy, Mộc sinh Hoả, Thủy khắc Hoả, Kim khắc Mộc... Do vậy các nhà y học cổ Trung Hoa cho rằng: bệnh là do mất cân bằng Âm-Dương, rối loạn mối tương sinh tương khắc của ngũ hành. Trong chẩn bệnh họ thường nói đến "âm thịnh, dương suy, thể hàn, thể nhiệt, chân thủy, chân hoả..." Quan niệm về bệnh của thời kỳ cổ Trung Hoa đã mang tính duy vật, song còn thô sơ. Ngoài tính thô sơ, chung chung còn trừu tượng và huyền bí: khí âm, khí dương..., còn lồng cả học thuyết chiêm tinh, tử vi, bói toán.

Trải qua hàng nghìn năm, nền y học cổ Trung Hoa đã có những đóng góp có giá trị về y lý, phương pháp điều trị, lưu truyền lại nhiều bài thuốc hay... Y học cổ Trung Hoa ảnh hưởng nhiều đến sự phát triển của y học nước ta.

- *Thời kỳ cổ Hy Lạp - La Mã, Ai Cập, Ấn Độ:*

Thời kỳ văn minh Hy Lạp - La Mã: thời kỳ này có nhiều trường phái triết học khác nhau nên y học cũng có nhiều trường phái như: trường phái Pytagor, vạn



vật do 4 nguyên tố tạo thành là đất, khí, lửa, nước tương ứng với 4 tính: ẩm, khô, nóng, lạnh. Cân bằng được 4 yếu tố đó là khỏe, ngược lại là bệnh. Trường phái Hypocrate, cơ thể tồn tại 4 loại dịch: dịch đỏ (từ tim) mang tính nóng, dịch nhầy (từ não) mang tính lạnh, dịch đen (từ lách) mang tính ẩm, dịch vàng (từ gan) mang tính khô. Các quan sát của các nhà y học đương thời khá cụ thể, Hypocrate đã trở thành ông tổ của y học thế giới. Tuy vậy, các quan sát cũng như cách lập luận trên đây còn đơn sơ.

Thời kỳ cổ Ai Cập: Sự sống là do chất khí (thuyết sinh khí), cơ thể hít được khí trong sạch thì khỏe mạnh, hít phải khí ô nhiễm, như bản là bị bệnh. Y học Ai Cập đã có nhiều đóng góp cho vệ sinh công cộng, vệ sinh môi trường. Tuy nhiên, quan niệm về bệnh vẫn mang tính huyền bí "do khí".

Thời kỳ cổ Ấn Độ: Y học chịu ảnh hưởng sâu sắc triết lý của đạo phật. Sống, chết là "luân hồi", là luật chung của tạo hoá, chết chỉ là một giai đoạn của sống, bệnh tật và chết là tất yếu. Cơ thể chỉ là một vật thể vô tri vô giác, linh hồn hoạt động trong đó, khi linh hồn lìa khỏi thể xác là chết.

2.2.3. Thời kỳ trung cổ

Dưới sự thống trị tàn bạo, khắc nghiệt của các tôn giáo, nhà thờ, phong kiến, các thành tựu khoa học bao gồm cả y học bị vùi dập, tàn phá. Đây là thời kỳ đen tối nhất của xã hội, của các ngành khoa học. Theo quan niệm của các giáo phái lúc bấy giờ, mỗi một bộ phận của cơ thể do một vị thần cai quản. Bệnh tật là sự trừng phạt của các vị thần linh, thượng đế đối với các tội lỗi của con người. Muốn khỏi bệnh thì phải cầu nguyện, phù phép. Thời bấy giờ, thầy tu vừa truyền đạo vừa kiêm luôn thầy thuốc.

2.2.4. Thế kỷ XVI - XVII, thế kỷ XVIII - XIX

- **Thế kỷ XVI - XVII (thời kỳ phục hưng):** thời kỳ nở rộ các thành tựu khoa học trong đó có y học. Các nhà thiên văn, vật lý nổi tiếng như Gallilé, Newton, Decarte, các nhà sinh lý học, giải phẫu học nổi tiếng như William Harvey, Andre Vesale. Các học thuyết về bệnh đáng chú ý trong thời kỳ này là:
 - Thuyết cơ học của Decarte: ông coi cơ thể như một cái máy, cơ xương hoạt động theo nguyên lý lực đòn bẩy, tim hoạt động như một cái bơm... Cơ thể bị bệnh là khi bộ máy sinh học bị trục trặc, hỏng hóc, thiếu dầu mỡ.
 - Thuyết hóa học: khi nghiên cứu các dịch như: dịch dạ dày, dịch mật, dịch tụy, cũng như khi nghiên cứu các enzym đặc hiệu, Silvius đã đi đến kết luận: bệnh là do rối loạn hóa học trong cơ thể.
- **Thế kỷ XVIII - XIX:** thời kỳ của y học hiện đại với sự phát triển mạnh mẽ của sinh lý học, giải phẫu học, y học thực nghiệm và sự ra đời của nhiều ngành sinh học khác. Những tiến bộ về vật lý và hóa học như: phát minh, cải tiến kính hiển vi, phát minh và phát triển các thuốc nhuộm đã đẩy nhanh sự phát triển môn hình thái vi thể. Các thành tựu khoa học vĩ đại: Sinh lý hô hấp của Lavoisier, sinh lý tiêu hoá của Pavlov, sinh lý thực nghiệm của C. Bernard..., đã đem lại những tiến bộ vượt bậc và thay đổi quan niệm về bệnh. Một vài quan niệm về bệnh đáng ghi nhận trong thời kỳ này như:

+ Thuyết bệnh lý tế bào của Virchow: các tế bào bị tổn thương, thay đổi về số lượng, rối loạn về chức năng dẫn đến bệnh.

+ Thuyết về sự rối loạn hằng định nội môi của C. Bernard: ngoại môi và nội môi liên quan mật thiết với nhau, nhưng ngoại môi luôn luôn biến đổi, cơ thể phải vận hành nhiều cơ chế để điều hoà, nếu rối loạn là bị bệnh.

+ Cuối thế kỷ XIX, đầu thế kỷ XX có học thuyết Freud, học thuyết Pavlov: Theo Freud, bệnh là do rối loạn ý thức và tiềm thức bản năng. Lòng ham muốn, ước vọng của mỗi con người có nhiều, nhưng không phải cái nào cũng được đáp ứng, được thoả mãn, nhiều ý thức bị chèn vào tiềm thức. Bệnh là sự bùng phát, sản phẩm của sự chèn ép ý thức, một xung đột tâm lý.

+ Thuyết rối loạn hoạt động phản xạ thần kinh cao cấp của Pavlov: học thuyết Pavlov đã tiếp thu nhiều tiến bộ của khoa học nên đã được đánh giá cao trong y học thế giới, nhưng cũng có những hạn chế vì quá thiên lệch.

2.2.5. Hiện nay

Thế kỷ XX là thế kỷ phát triển rực rỡ của các ngành điện tử, tin học viễn thông, công nghệ sinh học..., con người đã có thêm nhiều phương tiện kỹ thuật tinh vi để đi vào thế giới vi mô, khám phá những bí mật của sự sống. Thế nhưng, "bệnh là gì?" vẫn là một trong các chủ đề tranh luận, chưa có được một quan niệm về bệnh mà mọi người thừa nhận. Do vậy có một số định nghĩa về bệnh như:

"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".

"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".

2.3. Những vấn đề cần chú ý

Trước những biến đổi của ngoại cảnh cũng như các biến đổi bên trong, cơ thể tìm mọi biện pháp để giữ vững sự ổn định của các hoạt động sống, sự hằng định nội môi. Hầu hết các cơ quan, bộ phận đều có khả năng thay đổi hoạt động để thích nghi trước các biến động. Do vậy, cần chú ý một số vấn đề sau đây trước bệnh tật.

- *Bệnh có tính chất là một cân bằng mới kém bền vững:*

Cân bằng giữa hai quá trình: sinh và huỷ là để giữ sự hằng định sinh lý. Một yếu tố nào đó làm nhiễu loạn các hoạt động, làm thay đổi các thông số của nội môi thì cơ thể phản ứng lại. Huỷ hoại bệnh lý và phòng ngự sinh lý là hai mặt đối lập nhưng liên quan và ảnh hưởng lẫn nhau trong mọi quá trình bệnh lý. Chính sự đấu tranh giữa hai yếu tố này đã tạo ra một cân bằng mới, nhưng cân bằng mới này không kéo dài, luôn có xu hướng thay đổi để về cân bằng cũ (cân bằng sinh lý), hoặc tiếp tục rối loạn nặng thêm đi đến tử vong. Nhiệt độ bình thường của cơ thể: 37°C, đó là nhờ sự cân bằng giữa quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt (cân bằng ổn định), khi bị sốt (38-39°C) cân bằng này không ổn định, cơ thể phải tìm cách



trở về 37°C. Người thầy thuốc cần tìm mọi biện pháp hạn chế các yếu tố huỷ hoại, thúc đẩy các yếu tố phòng ngự nhằm đưa các hoạt động về mức ổn định sinh lý.

• *Bệnh hạn chế khả năng thích nghi của cơ thể:*

Cơ thể có khả năng thay đổi hoạt động để thích nghi trước những tác động của môi trường sống luôn luôn thay đổi. Khi môi trường biến đổi quá mạnh, hoặc khi yếu tố gây bệnh tạo được trạng thái bệnh lý, khả năng thích nghi của cơ thể vẫn còn nhưng rất hạn chế. Bệnh nhân sốt khi ra lạnh vẫn có phản ứng tăng tạo nhiệt, khi vào nóng vẫn tăng thải nhiệt, nhưng không mạnh bằng người khỏe. Ở bất cứ hoàn cảnh nào, cơ thể khỏe mạnh cũng có khả năng thích nghi tốt hơn so với cơ thể bị bệnh. Đó là cơ sở của nguyên lý: phòng bệnh khi chưa bị bệnh, rèn luyện thân thể để tăng khả năng thích nghi.

Người bệnh kém chịu đựng các stress của ngoại cảnh: nhiệt độ môi trường, tiếng ồn...

• *Bệnh hạn chế khả năng lao động:*

Bệnh vừa làm giảm khả năng lao động, năng suất lao động xã hội, vừa gây tổn kém tiền của. Vì vậy, phòng bệnh quan trọng hơn chữa bệnh. Công tác phòng bệnh cần tập trung ưu tiên cho những bệnh mang tính chất xã hội tức là nhiều người mắc, những bệnh dễ lây lan thành dịch. Nhanh chóng trả lại khả năng lao động cho người bệnh, trong điều trị cần chú ý đặc biệt đến những bộ phận liên quan đến chức năng lao động: khi phẫu thuật bàn tay, phải hết sức bảo tồn ngón cái và ngón trỏ. Cần chú ý chức năng của các bộ phận: chức năng chủ yếu của tay là cầm nắm, chức năng chính của chân là đi..., khi bó bột, chỉnh hình cần giữ tư thế sinh lý của chúng.

3. KHÁI NIỆM BỆNH NGUYÊN

3.1. Đại cương

3.1.1. Định nghĩa

Bệnh nguyên học là môn học nghiên cứu về nguyên nhân và điều kiện phát sinh ra bệnh.

Bệnh nguyên học có vai trò quan trọng về lý luận và thực hành. Về lý luận, nâng cao hiểu biết về bản chất, phương thức xâm nhập, cơ chế tác động, mối quan hệ giữa các yếu tố làm bệnh phát sinh. Về thực hành, biết rõ nguyên nhân và các điều kiện gây bệnh thì dễ ra được các biện pháp phòng bệnh và trị bệnh có hiệu quả. Biết muỗi là vật trung gian truyền các bệnh như: sốt xuất huyết, sốt rét..., để phòng các bệnh này cần tiêu diệt bọ gậy, muỗi, vệ sinh môi trường, nằm màn...

3.1.2. Quan niệm trước đây về bệnh nguyên

• *Thuyết một nguyên nhân hay là thuyết nguyên nhân đơn thuần:*

Mọi bệnh đều do một nguyên nhân: do vi sinh vật gây bệnh. Thuyết này ra đời sau khi Pasteur và Kock phát hiện ra vi khuẩn gây bệnh, tìm ra kháng sinh

điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn. Đây là một thành tựu lớn của y học đối với nhân loại.

Thực tế, có rất nhiều bệnh không do vi khuẩn gây ra: cao huyết áp, sốc chấn thương, thậm chí có mặt vi khuẩn nhưng không có điều kiện thuận lợi thì bệnh không phát sinh. Sự cực đoan của thuyết này đã phần nào kìm hãm sự tiến bộ của y học, gây hoang mang khi tìm thấy vi khuẩn nhưng chưa có kháng sinh đặc trị, hoặc điều trị phiến diện, chỉ tập trung diệt vi khuẩn, không quan tâm đến tâm lý và nâng thể trạng cho người bệnh.

- *Thuyết điều kiện gây bệnh:*

Ngược lại thuyết trên, bệnh phát sinh là do tác dụng tổng hợp của tất cả các điều kiện (nguyên nhân chỉ là một điều kiện trong vô vàn các điều kiện). Trong các nguyên nhân và các điều kiện gây ra bệnh, không có cái nào là chính, tất cả đều như nhau: bệnh lao do: vi khuẩn lao-ăn uống thiếu thốn kham khổ-lao động nặng nhọc-sinh hoạt mất vệ sinh-nhà cửa tối tăm ẩm thấp-môi trường ô nhiễm... Ưu điểm của thuyết này: điều trị toàn diện. Thuyết này có những mặt tiêu cực: Chúng ta phải chờ đợi nhiều năm nữa mới tiêu diệt được bệnh giun đũa. Đối với công tác phòng bệnh và chữa bệnh, thuyết này cũng có ảnh hưởng xấu: không biết cái nào là chính, cái nào là phụ, đâu là điểm, đâu là diện, đâu là trọng tâm công tác của từng giai đoạn.

Các điều kiện giúp cho bệnh dễ phát sinh phát triển được gọi là các yếu tố nguy cơ (Risk factor).

- *Thuyết thể tạng:*

Cơ sở của thuyết này là lý thuyết di truyền máy móc: gen di truyền là cố định, bệnh là do đặc điểm thể tạng của từng người, thuyết này mang màu sắc thuyết "định mệnh" của Á Đông. Học thuyết này tách rời vai trò tác động của các yếu tố ngoại cảnh và các yếu tố nội tại lên các quá trình bệnh lý. Thực tế đã cho thấy, nhiều yếu tố đã gây ra đột biến gen. Thể tạng chỉ là một điều kiện làm cho cơ thể dễ bị bệnh này, không mắc bệnh kia.

3.2. Quan niệm hiện nay

Quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh, quy luật nhân quả trong quá trình bệnh sinh là những vấn đề quan trọng của bệnh nguyên học.

3.2.1. Quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh

- *Nguyên nhân là yếu tố quyết định:*

Nguyên nhân quyết định gây ra bệnh và đặc điểm của bệnh. Mặc dù hiện nay còn rất nhiều bệnh chưa tìm được nguyên nhân đích thực nhưng về logic mà nói: có bệnh ắt phải có nguyên nhân. Vi khuẩn lao gây ra bệnh lao, Hansen gây ra bệnh phong, HIV gây ra AIDS. Để gây được bệnh, nguyên nhân phải đạt được một mức độ nhất định về số lượng và độc lực. Đặc điểm của từng bệnh do nguyên nhân quyết định, nhờ vậy mà người thầy thuốc chẩn đoán chính xác được bệnh.



- **Điều kiện:**

Là yếu tố tạo thuận lợi cho nguyên nhân phát huy tác dụng. Nguyên nhân chỉ có thể gây ra được bệnh khi có môi trường và điều kiện thuận lợi. Vi khuẩn lao chỉ gây được bệnh lao ở những cơ thể có sức đề kháng yếu, ăn uống thiếu thốn, lao động nặng nhọc... Điều kiện không thể gây được bệnh khi không có nguyên nhân. Có nguyên nhân đòi hỏi phải có nhiều điều kiện mới gây được bệnh, có nguyên nhân đòi hỏi ít điều kiện đã gây được bệnh.

3.2.2. Quy luật nhân quả giữa nguyên nhân và bệnh

- *Mỗi bệnh (hậu quả) đều có nguyên nhân:* nguyên nhân có trước, bệnh có sau
- *Có nguyên nhân, nhưng không phải bao giờ cũng có hậu quả:* nhiều trường hợp có mặt nguyên nhân nhưng không gây được bệnh vì không có các điều kiện thuận lợi. Phản ứng tính của mỗi loài, mỗi cá thể rất khác nhau, một yếu tố gây bệnh thường thay đổi tính chất và mức độ gây hại ở các cá thể khác nhau. Điều này rất có ý nghĩa đối với thực hành: những bệnh chưa tìm được nguyên nhân, chưa có thuốc điều trị đặc hiệu thì người ta tìm cách loại trừ các điều kiện thuận lợi của chúng.
- *Một nguyên nhân có thể gây ra nhiều hậu quả (nhiều bệnh) khác nhau:* Tùy nơi thâm nhập, tùy điều kiện cụ thể một nguyên nhân có thể gây ra nhiều bệnh: tụ cầu vào ruột gây tiêu chảy, vào da gây áp xe, vào máu gây nhiễm khuẩn huyết...
- *Một bệnh có thể do nhiều nguyên nhân gây ra:* sốt, viêm, tiêu chảy là những bệnh điển hình do nhiều nguyên nhân gây ra.

3.2.3. Xếp loại các yếu tố bệnh nguyên

3.2.3.1. Nguyên nhân bên ngoài

- *Cơ học:* chấn thương, sức ép.
- *Vật lý:* nhiệt độ quá nóng, quá lạnh: gây bỏng, thoái hóa các protein, enzym.
- *Bức xạ ion hóa:* gây rối loạn chuyển hóa, tổn thương DNA.
- *Điện:* gây co cơ, bỏng, điện ly.
- *Áp suất:* bệnh lên cao, bệnh thủng lặn.
- *Tiếng ồn:* gây điếc, suy nhược thần kinh.
- *Hóa học:* các acid, kiềm, muối kim loại nặng, các hóa chất độc như thuốc trừ sâu, diệt cỏ, các độc chất.
- *Sinh học:* động vật (rắn độc), vi sinh vật (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng), thực vật, nấm độc.
- *Yếu tố xã hội:* bệnh liên quan đến sự phát triển của xã hội (bệnh khác nhau giữa các thời đại), chế độ xã hội (quân phiệt, tư bản), tâm lý xã hội (hoài nghi, lo lắng, sợ hãi).

3.2.3.2. Nguyên nhân bên trong

- *Yếu tố di truyền*: bệnh di truyền.
- *Yếu tố thể tạng*: thể tạng là tổng hợp các đặc điểm về chức năng và hình thái của cơ thể, hình thành nên cơ sở di truyền, làm cho mỗi cá thể có tính phản ứng đặc trưng đối với các yếu tố kích thích.

4. KHÁI NIỆM VỀ BỆNH SINH

4.1. Đại cương

4.1.1. Định nghĩa

Bệnh sinh học là môn học nghiên cứu quy luật phát sinh, phát triển, kết thúc của bệnh. Bệnh sinh học nghiên cứu bệnh xảy ra như thế nào, diễn biến ra sao, tuân theo những quy luật gì?. Nắm được quy luật diễn biến của bệnh, người thầy thuốc chủ động ngăn chặn được những phát triển xấu của bệnh (biến chứng), hạn chế các tác hại do bệnh gây ra (di chứng). Bệnh sinh liên quan chặt chẽ với bệnh nguyên. Diễn biến của bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố, đáng chú ý nhất là: Yếu tố gây bệnh (bệnh nguyên) và phản ứng tính của cơ thể người bệnh.

4.1.2. Vai trò của bệnh nguyên trong quá trình bệnh sinh

Bệnh nguyên bao giờ cũng có trước, bệnh sinh xuất hiện sau.

- *Bệnh nguyên chỉ làm nhiệm vụ mở màn cho bệnh sinh xuất hiện:*

Khi bệnh đã phát sinh thì bệnh nguyên hết vai trò, bệnh sinh tự diễn biến và kết thúc, bồng sẽ diễn biến nhiều ngày, nhiều tuần, mặc dù yếu tố gây bồng (lửa, điện...) đã bị dập tắt. Tác nhân cơ học như chấn thương, tai nạn giao thông, sức ép... chỉ tác động vào cơ thể trong chốc lát rồi hết nhưng nạn nhân có thể bị sốc trong nhiều giờ. Trong các trường hợp này người thầy thuốc phải tập trung giải quyết nhằm hạn chế sự phát sinh phát triển xấu của bệnh.

- *Bệnh nguyên tồn tại suốt quá trình bệnh sinh:*

Làm nhiệm vụ mở màn xong, bệnh nguyên lại tiếp tục đi cùng với bệnh sinh cho đến khi bệnh kết thúc. Bệnh bị loại trừ (khỏi bệnh) khi yếu tố bệnh nguyên bị loại bỏ. Các bệnh nhiễm các chất độc và đa số các bệnh nhiễm khuẩn thuộc loại này. Tìm cách trung hoà các chất độc, loại trừ chất độc, loại trừ vi khuẩn là biện pháp điều trị tốt nhất các bệnh này. Trong thực tế, có một số trường hợp, bệnh nguyên vẫn tồn tại nhưng vô hiệu trước hệ thống phòng vệ của cơ thể (không gây bệnh cho người đó). Không biểu hiện thành bệnh nhưng yếu tố gây bệnh vẫn tồn lưu, đó là "người lành mang mầm bệnh" là nguồn lây bệnh cho cộng đồng.

Đặc tính của bệnh nguyên quyết định tính chất của bệnh sinh: quá trình diễn biến cũng như tình trạng bệnh phụ thuộc vào tính chất, liều lượng, cường độ, độc lực, nơi xâm nhập... của yếu tố gây bệnh.



- *Số lượng, cường độ, độc lực:*

Yếu tố gây bệnh không những phải có số lượng, mật độ nhất định mà phải có cường độ, độc lực đủ mạnh tới một mức nào đó thì mới gây được bệnh. Có rất nhiều bằng chứng thực tế về tính chất trên của bệnh nguyên. Dòng điện có cường độ mạnh gây bệnh khác với dòng điện có cường độ yếu, vi khuẩn có độc lực mạnh gây ra bệnh trầm trọng hơn so với vi khuẩn có độc lực yếu. Nơi môi trường ô nhiễm, có nhiều vi khuẩn thì tỷ lệ bệnh tật ở đó cao. Các yếu tố bệnh nguyên có cường độ mạnh thì chỉ cần một thời gian tác dụng ngắn đã gây được bệnh, nếu cường độ yếu thì phải có thời gian dài. Nếu đưa vào cơ thể một lần lượng nicotin có trong 4 bao thuốc lá thì sẽ xảy ra ngộ độc cấp. Lượng nicotin đó chia ra 2-3 ngày và nếu kéo dài với liều thấp ấy thì sẽ bị viêm phế quản mạn tính, khả năng đề kháng giảm, dễ bị ung thư phổi. Có những yếu tố có cường độ thấp nhưng tác động liên tục trong thời gian dài cũng gây được bệnh như tiếng ồn nhẹ (kích thích trường điện).

- *Nơi xâm nhập, thời gian tác dụng của bệnh nguyên:*

Cùng một chất độc, cùng một loại vi khuẩn sẽ gây nên các bệnh cảnh khác nhau khi chúng xâm nhập vào các bộ phận khác nhau của cơ thể vì mỗi cơ quan bộ phận có phản ứng tính khác nhau. Vi khuẩn lao vào phổi gây bệnh phổi, vào màng não gây bệnh màng não, vào thận gây bệnh thận. Cùng một cường độ va đập nhưng vào sọ não sẽ nguy hiểm hơn nhiều so với vào tay chân.

4.2. Vai trò của cơ thể đối với quá trình bệnh sinh

4.2.1. Phản ứng tính của cơ thể

Cơ cấu bệnh tật cũng như mức độ nặng nhẹ của từng bệnh khác nhau giữa các loài, giữa các cá thể cùng loài, cùng cộng đồng, đó là do phản ứng tính của chúng khác nhau.

Phản ứng tính là một tập hợp các đặc điểm của cơ thể có khả năng đáp ứng đối với một kích thích. Có nhiều yếu tố bên trong và bên ngoài chi phối tính phản ứng của cơ thể.

4.2.1.1. Yếu tố bên trong

- *Thần kinh, tâm thần:*

- + Trạng thái vỏ não: trạng thái hưng phấn hay ức chế của vỏ não làm thay đổi bộ mặt của bệnh sinh. Thực nghiệm gây sốc truyền máu khác loài cho thấy: bệnh cảnh xảy ra âm ỉ, ồ ạt ở con vật không gây mê, nhưng xảy ra một cách yên lặng ở con vật gây mê. Trạng thái hưng phấn dễ bị các stress hơn trạng thái ức chế.
- + Trạng thái thần kinh: thần kinh yếu thường kém chịu đựng, một yếu tố kích thích nhẹ cũng có thể gây bệnh. Thần kinh khỏe nhưng không thăng bằng cũng dễ có những hành vi bất thường hoặc bị rối loạn nặng nề một số chức phận.

- + Yếu tố tâm lý: lời nói, thái độ của những người xung quanh, đặc biệt là của người thầy thuốc ảnh hưởng tốt hoặc xấu đến tâm lý người bệnh. Lời nói ân cần, thông cảm; thái độ nhẹ nhàng, lịch sự khi giao tiếp của thầy thuốc làm cho người bệnh yên tâm, tin tưởng, bệnh sẽ mau lành, tăng khả năng chịu đựng và tự họ đấu tranh được với bệnh tật. Tâm lý liệu pháp nhiều khi có hiệu quả hơn thuốc.
- *Nội tiết:* các nội tiết tố có vai trò trong cơ chế thích ứng của cơ thể.
 - + ACTH và corticoid: có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, đặc biệt đối với viêm có cường độ mạnh, hệ giao cảm hưng phấn quá mức. Chúng còn các tác dụng: giảm tính thấm mao mạch, giảm phù nề và tiết dịch, ức chế thực bào, ức chế hình thành tổ chức liên kết và tổ chức hạt (hình thành sẹo), tăng thoái hóa mô lympho, ức chế tạo kháng thể. Hạn chế dùng ACTH và Corticoid đối với người bệnh suy kiệt, đối với các vi khuẩn chưa có kháng sinh đặc hiệu.
 - + STH và aldosteron: đối lập với ACTH và corticoid, tăng cường độ viêm, tăng sinh mô liên kết, tăng tạo kháng thể, điều hòa nước và điện giải, chống hoại tử.

- *Tuổi và giới:*

Một số bệnh hay gặp ở nam (loét dạ dày tá tràng, nhồi máu cơ tim, u phổi), một số bệnh hay gặp ở nữ (viêm túi mật, u vú). Mỗi một độ tuổi có một số bệnh khác nhau. Tính phản ứng của cơ thể lúc mới sinh còn yếu, sau đó tăng dần và cao nhất ở tuổi thanh niên rồi lại giảm dần ở tuổi già. Vì vậy, trong lâm sàng thường chia ra bệnh của trẻ em, bệnh của thanh niên, bệnh của người cao tuổi...

4.2.1.2. Yếu tố bên ngoài

- + *Môi trường:* địa lý, khí hậu, thời tiết... ảnh hưởng rõ rệt đến quá trình phát sinh, phát triển của bệnh. Thực tế cho thấy, một số bệnh xuất hiện ở mùa lạnh, một số bệnh xuất hiện ở mùa nóng hoặc khi thời tiết thay đổi đột ngột. Đất, nước, không khí ô nhiễm, điều kiện sống chật chội, ẩm thấp... sẽ gây nhiều bệnh tật. Môi trường xanh, sạch, đẹp là điều kiện hết sức quan trọng cho sức khỏe của con người.
- + *Yếu tố xã hội:* đời sống kinh tế, chế độ xã hội, trình độ văn hóa... cũng ảnh hưởng đến cơ cấu và tình hình bệnh tật của quần thể dân cư.
- + *Chế độ dinh dưỡng:* đói và dịch thường đi đôi với nhau.

Chế độ ăn thiếu chất, nhất là thiếu protein, năng lượng và các chất vi lượng (vitamin...) hoặc mất cân đối trong khẩu phần ăn sẽ làm giảm khả năng đề kháng của cơ thể và dễ bị bệnh. Suy dinh dưỡng-khả năng đề kháng-nhiễm khuẩn liên quan chặt chẽ với nhau. Dinh dưỡng thiếu thốn không những kém phát triển về tâm vóc, thể lực mà thiếu nguyên liệu và năng lượng để hoạt động và tổng hợp các chất như: kháng thể, bổ thể, enzym, nội tiết tố..., do đó khi sức đề kháng giảm dễ bị nhiễm khuẩn. Trẻ em suy dinh dưỡng protein-năng lượng thường bị các bệnh nhiễm khuẩn như: phế quản phế viêm, tiêu chảy.



Vitamin là một trong các yếu tố vi lượng có vai trò quan trọng không thể thiếu được đối với cơ thể. Vitamin A có vai trò bảo vệ niêm mạc, thiếu nó cơ thể dễ bị viêm nhiễm hệ thống niêm mạc đường hô hấp, tiêu hóa.

Nhóm vitamin B tham gia quá trình oxy hóa tế bào, khi thiếu sẽ ảnh hưởng đến nhiều chức năng của hệ thần kinh, hệ hô hấp, hệ tạo máu, tiết dịch. Beri-Beri là bệnh điển hình của thiếu vitamin B₁.

Vitamin C tham gia oxy hóa tế bào, tăng sức đề kháng của cơ thể chống nhiễm khuẩn, tăng hoạt động thực bào, tăng sức bền thành mạch.

Bệnh nhân suy dinh dưỡng có đặc điểm chung là: phản ứng yếu ớt trước các yếu tố gây bệnh, các triệu chứng lâm sàng của bệnh không điển hình, khả năng bù trừ và phục hồi kém, dễ bị tái nhiễm.

4.2.2. Ảnh hưởng qua lại giữa toàn thân và tại chỗ trong bệnh sinh

Mỗi tế bào, mỗi cơ quan, bộ phận của cơ thể có đặc điểm riêng về cấu trúc và chức năng, nhưng chúng liên quan chặt chẽ với nhau trong một khối thống nhất. Bệnh lý dù có khu trú ở một bộ phận cũng chịu sự chi phối và ảnh hưởng đến toàn thân, ngược lại bệnh toàn thân sẽ ảnh hưởng đến chức năng của tất cả các cơ quan.

4.2.2.1. Toàn thân ảnh hưởng đến tại chỗ

Trạng thái của từng cá thể ảnh hưởng đến sự phát sinh, phát triển, kết thúc của từng bệnh(xem phần phản ứng tính của cơ thể). Nâng cao thể trạng cho người bệnh là một trong các quan điểm phòng và điều trị. Vệ sinh môi trường, vệ sinh thực phẩm tốt, cải thiện điều kiện sống, nâng cao chất lượng cuộc sống là nâng cao sức khỏe chung của cộng đồng và của từng cá thể để phòng chống bệnh tật.

4.2.2.2. Tại chỗ ảnh hưởng đến toàn thân

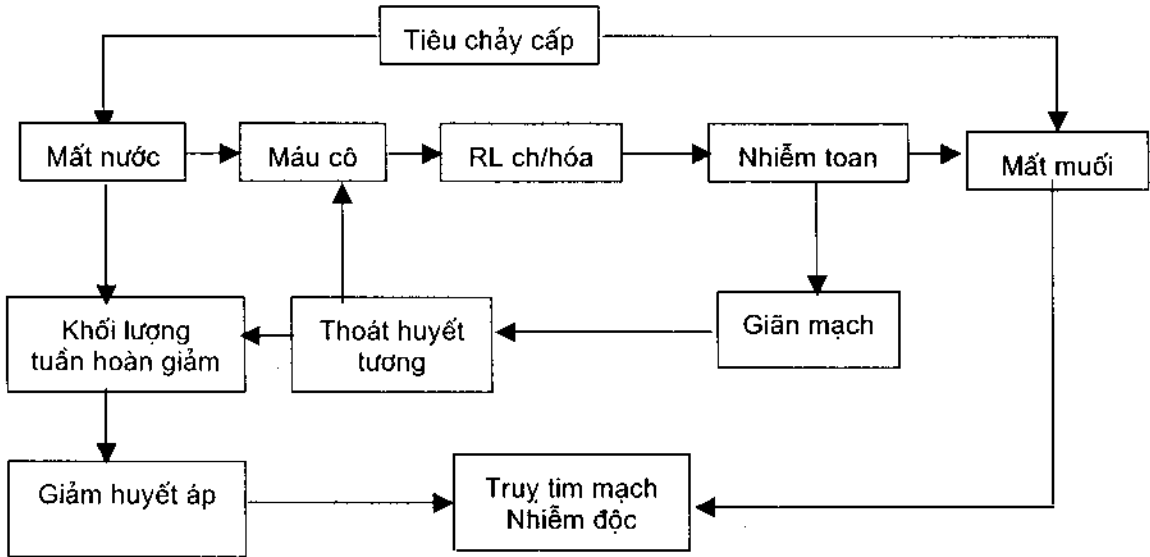
Một bệnh tại chỗ, với một cường độ nhất định nào đó sẽ gây ra đau đớn, mất ngủ, mệt mỏi, sốt... Đặc biệt, bệnh ở một số cơ quan trọng yếu như: não, tim, phổi, gan, thận, bao giờ cũng gây ra các rối loạn sâu sắc cho toàn cơ thể. Trong điều trị phải kết hợp chữa tại chỗ và toàn thân.

4.2.2.3. Vòng xoắn bệnh lý

Đa số các bệnh lý phức tạp thường diễn biến qua nhiều khâu, các khâu liên quan chặt chẽ với nhau, khâu trước là tiền đề làm xuất hiện khâu sau, khâu sau tác động ngược lại làm cho khâu trước nặng thêm..., cứ thế hình thành nên một vòng khép kín tự duy trì, gọi là vòng xoắn bệnh lý. Khi một hoặc vài khâu chủ yếu nào đó bị phá vỡ, bị cắt thì vòng xoắn bệnh lý ấy bị loại trừ, nghĩa là khỏi bệnh. Đó là điều trị theo cơ chế bệnh sinh, một cách chữa bệnh hữu hiệu, khoa học.

Tiêu chảy là một bệnh thường gặp: thức ăn bị nhiễm khuẩn, nhiễm độc, thức ăn không tiêu hóa, hấp thu được, thiếu dịch mật, dịch tụy, viêm nhiễm đường tiêu hóa... làm ruột tăng co bóp, tăng tiết dịch gây ra tiêu chảy cấp. Mất nước, mất muối, nhiễm độc là ba biểu hiện trầm trọng của bệnh. Tiêu chảy nhiều lần, phân

nhiều nước gây mất nước dẫn đến máu cô đặc-rối loạn chuyển hóa-nhiễm toan-giãn mạch-giảm khối lượng tuần hoàn-giảm huyết áp-trụy mạch... Mất muối kiềm dẫn đến nhiễm toan-nhiễm độc thần kinh...càng tăng giãn mạch-thoát huyết tương... Thân kinh bị nhiễm độc càng làm tăng rối loạn huyết động học-nhiễm toan-nhiễm độc...



Sơ đồ: Vòng xoắn bệnh lý tiêu chảy cấp

4.3. Diễn biến của quá trình bệnh sinh

4.3.1. Các thời kỳ của bệnh

4.3.1.1. Thời kỳ tiềm tàng (ủ bệnh)

Từ khi bệnh nguyên xâm nhập cho đến khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên. Tùy theo tính chất, cường độ, nơi xâm nhập của bệnh nguyên mà thời gian ủ bệnh rất khác nhau, có thể không có thời gian ủ bệnh (bông, điện giật), có khi rất ngắn (sốc chảy máu cấp, nhiễm độc), có thể kéo rất dài (bệnh chớ dại, HIV/AIDS). Thời gian ủ bệnh cũng phụ thuộc vào trạng thái cơ thể người bệnh.

4.3.1.2. Thời kỳ khởi phát

Bắt đầu từ khi triệu chứng đầu tiên xuất hiện cho đến khi có các triệu chứng điển hình. Một số bệnh có các triệu chứng khá đặc trưng, dễ chẩn đoán, nhưng cũng có những bệnh rất khó phân biệt phải dùng nhiều xét nghiệm cận lâm sàng và điều trị thử... mới xác định được.

4.3.1.3. Thời kỳ toàn phát

Các triệu chứng xuất hiện rõ rệt và tương đối đầy đủ. Thời gian toàn phát cũng phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Dựa vào tính chất và thời gian diễn biến mà chia ra cấp, bán cấp.



4.3.1.4. Khởi bệnh

Là một quá trình bao gồm: loại trừ yếu tố gây bệnh và phục hồi.

Tuỳ theo mức độ hồi phục về cấu trúc và chức năng của các mô, các cơ quan mà chia ra:

- *Khởi hoàn toàn*: khởi hẳn, sức khỏe được phục hồi hoàn toàn như khi chưa bị bệnh.
- *Khởi không hoàn toàn*: các triệu chứng chủ yếu đã hết, các rối loạn chính đã được khắc phục, nhưng cấu trúc và chức phận không được phục hồi hoàn toàn, vẫn còn dấu tích của bệnh (sau các phẫu thuật cắt cụt, thay thế các cơ quan, sau khi điều trị nội khoa một số bệnh như lao khớp, viêm thận...). Khởi không hoàn toàn có thể để lại trạng thái bệnh lý hoặc để lại di chứng.

4.3.1.5. Tái phát, tái nhiễm, chuyển sang mạn tính

Tái phát, tái nhiễm đều mắc lại bệnh cũ, nhưng: tái phát là yếu tố gây bệnh vẫn tồn tại trong cơ thể nay gây bệnh trở lại. Tái nhiễm là yếu tố gây bệnh từ ngoài xâm nhập trở lại.

Mạn tính: có bệnh không chuyển sang mạn tính (bỏng, điện giật). Một số bệnh chuyển sang mạn tính: viêm gan - xơ gan - ung thư gan; viêm cầu thận mạn tính - suy thận...

4.3.2. Tử vong

Tử vong (chết) thường là chết do bệnh lý, ít khi chết do già. Khi chết, tất cả các cơ quan bộ phận ngừng hoạt động không cùng một lúc mà có bộ phận ngừng trước, bộ phận ngừng sau. Sau khi chết, ruột vẫn còn co bóp, tóc và móng vẫn tiếp tục mọc. Dựa vào một số đặc điểm đó mà y pháp có khả năng xác định thời gian chết của nạn nhân. Tử vong là một quá trình bao gồm một số giai đoạn nhất định:

- *Giai đoạn hấp hối*: hấp hối là một giai đoạn của chết bao gồm:
 - Ngừng tạm thời hoạt động của tim và hô hấp: hạ huyết áp, tim đập nhanh và yếu, mất cảm giác, mất phản xạ, các hoạt động bị rối loạn
 - Hấp hối: cơ thể cố đấu tranh chống lại cái chết, hô hấp trở lại nhưng bị rối loạn, thở theo chu kỳ gọi là "thở ngáp cá", bệnh nhân có thể tỉnh lại trong một thời gian ngắn, nói được một số điều, thường gọi là "trăng trời". Thời gian hấp hối kéo dài hai đến bốn phút. Các biện pháp hồi sinh cấp cứu như hô hấp nhân tạo, hà hơi thổi ngạt, xoa bóp tim, tạo nhịp, thở oxy đem lại kết quả hữu hiệu ở thời kỳ hấp hối.
- *Giai đoạn chết lâm sàng*: tim phổi ngừng hoạt động. Thần kinh trung ương ở trạng thái ức chế nặng nề nhưng một số tế bào kể cả tế bào não vẫn còn hoạt động, khả năng phục hồi sự sống vẫn còn.
- *Giai đoạn chết sinh vật*: là giai đoạn cuối cùng của sự chết. Tổ chức não đã bị chết hẳn, không còn khả năng phục hồi được nữa.

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI RỐI LOẠN THĂNG BẰNG KIỂM TOAN

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày vai trò của nước, các loại mất nước thường gặp trong lâm sàng.
2. Trình bày cơ chế bệnh sinh của mất nước và mất muối trong tiêu chảy cấp.
3. Phân loại các nguyên nhân gây phù thường gặp trong lâm sàng.
4. Nêu cách phân loại nhiễm toan.

1. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

1.1. Đại cương

Nước và các chất điện giải là những thành phần không thể thiếu được của mọi sinh vật vì chúng tham gia vào tất cả các phản ứng sinh học, giữ vững sự hằng định nội môi. Thiếu nước, tích nước, rối loạn cân bằng các chất điện giải thường gặp trong tất cả các bệnh lý.

1.1.1. Vai trò, nhu cầu, sự phân bố nước trong cơ thể

1.1.1.1. Vai trò

- Nước chiếm 60-80% trọng lượng cơ thể. Cơ thể càng trẻ thì tỷ lệ nước càng cao: trẻ sơ sinh, nước chiếm 85% trọng lượng cơ thể, trẻ đang bú 75%, người trưởng thành 60-65%, người già 50-60%. Các cơ quan hoạt động nhiều có tỷ lệ nước cao hơn các cơ quan khác: não, tim, gan, thận chứa nhiều nước hơn da, xương, sụn. Mất khoảng 8-10% tổng thể tích nước sẽ xuất hiện các dấu hiệu bệnh lý, mất 20% trở lên có thể bị tử vong.
- Nước duy trì khối lượng tuần hoàn (duy trì huyết áp).
- Nước là môi trường cho mọi phản ứng hóa học (oxy hóa khử, thủy phân), là dung môi hoà tan và vận chuyển các chất dinh dưỡng, đào thải các sản phẩm chuyển hóa.
- Giảm ma sát, sức va chạm cơ học cho các nội tạng.
- Tham gia điều hoà thân nhiệt: qua mồ hôi, hơi thở, nước tiểu.

1.1.1.2. Nhu cầu

Nhu cầu nước hàng ngày rất thay đổi, tùy theo lứa tuổi, thời tiết, điều kiện lao động. Nhu cầu nước dao động từ 1,6 đến 3,5 lít/ngày, trung bình 2,5 lít. Lượng nước nhập vào bằng lượng nước bài tiết ra.



- Lượng nước nhập bao gồm: Nước uống, nước theo thức ăn, nước của các quá trình chuyển hóa.
- Lượng nước bài tiết bao gồm: nước tiểu, mồ hôi, hơi thở, phân. Nếu lượng nước nhập và xuất không bằng nhau sẽ đưa đến tình trạng: mất nước hoặc tích nước.

1.1.1.3. Phân bố nước trong cơ thể

Trong cơ thể nước được phân thành hai khu vực.

- Khu vực trong tế bào, chiếm 45-50% trọng lượng cơ thể.
- Khu vực ngoài tế bào: 20% bao gồm 5% trong lòng mạch và 15% ở khu vực gian bào.

1.1.2. Vai trò, nhu cầu, phân bố các chất điện giải trong cơ thể

Vai trò: các chất điện giải chủ yếu của cơ thể gồm một số cation và anion: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} ..., Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{--}

- Quyết định áp lực thẩm thấu: tham gia phân bố nước, duy trì áp lực thẩm thấu giữa các khu vực.
- Tham gia vào các hệ thống đệm, điều chỉnh pH máu.
- Tham gia vào nhiều chức năng khác của cơ thể: ion calci tham gia dẫn truyền thần kinh, ion clo tham gia dịch vị dạ dày, ion kali, magne tham gia chuyển hóa năng lượng.

Nhu cầu: Hàng ngày cơ thể cần khoảng 10-30 gam muối, chủ yếu là NaCl. Nhu cầu NaCl cao, do vậy phải bổ sung thêm vào thức ăn hàng ngày. Sau NaCl thì calci cũng cần được bổ sung thêm cho các đối tượng: trẻ nhỏ, phụ nữ có thai và cho con bú, người cao tuổi. Các muối khác như K^+ , Mg^{++} ... trong lương thực, thực phẩm đủ cung cấp cho nhu cầu của cơ thể. Muối được đào thải qua nước tiểu, mồ hôi, phân. Lượng các muối ăn vào và đào thải ra cũng phải cân bằng nhau, nếu mất cân bằng giữa nhập và xuất sẽ gây ra những rối loạn. Chuyển hóa các muối và nước liên quan chặt chẽ với nhau.

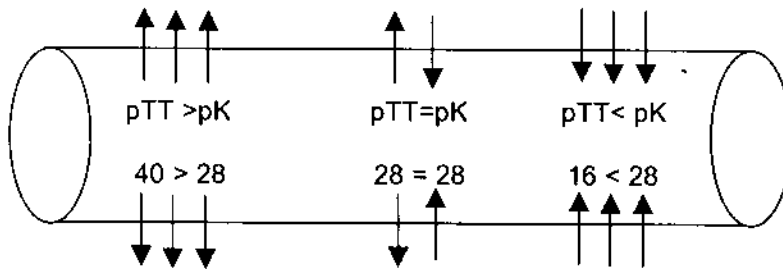
Phân bố: các chất điện giải cũng chia ra hai khu vực: trong và ngoài tế bào. Số lượng mỗi ion ở từng khu vực rất khác nhau, nhưng tổng điện tích lại ngang nhau. Na^+ , Cl^- có nhiều ở gian bào, lòng mạch, nhưng có rất ít ở trong tế bào. K^+ , PO_4^{--} có rất nhiều trong tế bào, nhưng có rất ít ngoài tế bào.

Các chất	Lòng mạch	Gian bào	Trong tế bào
Na^+	147 mEq	140 mEq	10 mEq
K^+	4 -	3,5 -	150 -
Ca^{++}	5 -	4 -	2 -
Mg^{++}	3 -	5 -	28 -
Cl^-	109 mEq	114 mEq	15 mEq
HCO_3^-	28 -	29 -	10 -
PO_4^{--}	2 -	2 -	140 -
SO_4^{--}	1 -	1 -	10 -
Protein	16 -	10 -	65 -

1.1.3. Trao đổi nước và các chất điện giải giữa các khu vực

1.1.3.1. Giữa gian bào và lòng mạch

Ngăn cách hai khu vực này là thành mạch. thành mạch cho nước, các chất điện giải và các chất có trọng lượng phân tử bé ($M < 68.000$) qua lại tự do. Hầu như các phân tử protein không qua được, nên lượng protein trong lòng mạch bao giờ cũng cao hơn ở gian bào. Các chất điện giải ở hai khu vực tương đương nhau, cho nên áp lực thẩm thấu bằng nhau. Mất cân bằng về khối lượng nước và điện giải giữa hai khu vực xảy ra khi đưa một lượng nước và muối vào cơ thể thì sẽ có sự trao đổi cả nước và điện giải để lập lại cân bằng. Do tính chất của thành mạch như trên, cho nên trao đổi nước giữa hai khu vực này là do lượng protein trong lòng mạch (áp lực keo) và áp lực máu (áp lực thủy tĩnh) quyết định. Áp lực thủy tĩnh giảm dần khi xa tim, đến đầu mao mạch áp lực này còn 40mmHg, rồi giảm xuống 28mmHg, đến cuối mao mạch chỉ còn 16mmHg. Áp lực thủy tĩnh có xu hướng đẩy nước từ lòng mạch ra gian bào. Áp lực keo của protein trong lòng mạch vào khoảng 28mmHg, có tác dụng kéo nước từ gian bào vào. Sự cân bằng hai áp lực này làm cho lượng nước thoát ra khỏi mao mạch tương đương lượng nước kéo vào (hàng trăm lít mỗi ngày), ngoài ra, còn khoảng 3-4% (xấp xỉ 2 lít) không trở về mao mạch ngay mà theo đường bạch huyết về tuần hoàn chung. Thành mạch tăng tính thấm (viêm, dị ứng) protein thoát ra ngoài thì sự cân bằng trên bị phá vỡ.



1.1.3.2. Giữa trong và ngoài tế bào

Màng tế bào không cho các ion qua lại tự do, vì vậy thành phần các chất điện giải giữa hai khu vực này khác nhau. Song tổng điện tích các ion trong và ngoài tế bào bằng nhau, nên áp lực thẩm thấu ngang nhau. Nếu xảy ra sự chênh lệch áp lực thẩm thấu thì nước sẽ được trao đổi để điều chỉnh lại. Nếu màng tế bào bị tổn thương sẽ dẫn đến rối loạn thành phần các chất điện giải giữa hai khu vực.

1.1.4. Điều hoà nước và áp lực thẩm thấu

1.1.4.1. Vai trò thần kinh. Trung tâm khát là nhân bụng giữa (ở vùng dưới đồi)

Kích thích trung tâm này bằng điện cực, con vật sẽ uống nước cho đến khi bị "ngộ độc", ngược lại khi phá bỏ trung tâm thì con vật từ chối uống cho đến chết khát. Tăng áp lực thẩm thấu ở khu vực gian bào là một tác nhân kích thích trung tâm.



1.1.4.2. Vai trò nội tiết

ADH. Là nội tiết tố của thủy sau tuyến yên, có tác dụng tái hấp thu nước ở ống thận xa, còn gọi là nội tiết tố chống bài tiết nước tiểu. Nếu tuyến yên hoàn toàn không tiết ADH thì cơ thể bài tiết tới 25 lít nước tiểu/ngày. ADH có vai trò điều chỉnh khối lượng nước trong cơ thể. Tác nhân kích thích tiết ADH là trạng thái tăng áp lực thẩm thấu của máu và gian bào. Cơ quan cảm thụ áp lực nằm rải rác ở nhiều nơi: xoang động mạch cảnh, vách động mạch chủ, vách tâm nhĩ phải.

Aldosteron: Là nội tiết tố điều hoà bài tiết Na^+ của vỏ thượng thận. Với lượng 200mcg aldosteron có tác dụng làm giảm bài tiết natri ở ống thận xa, nước bọt, mồ hôi, phần nào làm tăng tiết kali. Tác nhân kích thích tiết aldosteron là tình trạng giảm khối lượng nước ngoài tế bào, tình trạng giảm natri ở gian bào, tăng tiết renin-angiotensin.

1.2. Rối loạn chuyển hóa nước và điện giải

1.2.1. Mất nước

1.2.1.1. Phân loại

- *Theo lượng nước bị mất:* căn cứ vào mức độ nước bị mất mà người ta chia ra mất nước độ I, độ II, độ III. Với một người nặng khoảng 60 kg thì:

Độ I: mất dưới 8% (dưới 4 lít)

Độ II: mất từ 8-12% (4-6 lít)

Độ III: mất từ 12-20% (6-10 lít) Khi mất từ 20% nước trở lên thì rất nguy hiểm vì các rối loạn về huyết động học và chuyển hóa rất nặng nề.

- *Theo áp lực thẩm thấu:* Căn cứ vào lượng điện giải mất kèm với nước, người ta chia ra:

Mất nước ưu trương, khi mất nước nhiều hơn mất điện giải (gặp trong đái nhạt, mất nước do mất nhiều mồ hôi, sốt, tiếp nước không đủ...)

Mất nước đẳng trương: mất cả nước và muối, áp lực thẩm thấu vẫn giữ được cân bằng gặp trong tiêu chảy, nôn mửa.

Mất nước nhược trương: khi mất muối nhiều hơn mất nước: suy thận mạn, bệnh Addison, tiếp nước không kèm tiếp muối, rửa dạ dày bằng dịch nhược trương. Hậu quả nước sẽ vào tế bào.

- *Theo khu vực bị mất nước:*

Mất nước ngoại bào: đây là loại mất nước hay gặp nhất. Triệu chứng nổi bật của mất nước ngoại bào là giảm khối lượng tuần hoàn, huyết áp hạ, có thể bị trụy tim mạch, thận giảm bài tiết nước tiểu, rối loạn chuyển hóa, dẫn đến nhiễm toan, nhiễm độc, thiếu oxy.

Mất nước nội bào: trong trường hợp khu vực ngoại bào bị ưu trương (ứ muối) như: ưu năng thượng thận gây tăng tiết aldosteron, đái nhạt, bệnh lý thận giữ Na^+ lại, bù không đủ nước trong sốt. Hậu quả nước trong tế bào bị kéo

ra, mất nước nội bào, gây nên khát, miệng khô, môi mết, thiếu niệu, có thể bị sốt, mê man.

1.2.1.2. Một số trường hợp mất nước thường gặp

- **Mất nước do tiêu chảy:**

Dịch tiêu hóa gồm dịch dạ dày, dịch ruột, dịch mật, dịch tụy và nước bọt. Bình thường mỗi ngày tiết ra khoảng 8 lít, phần lớn là đẳng trương. Dịch tiêu hóa sẽ được hấp thu hoàn toàn cùng với thức ăn. Trong trường hợp đặc biệt, ống tiêu hóa có thể hấp thu tới 25-30 lít/ngày (đái nhạt). Ngược lại, khi bị kích thích do viêm hoặc nhiễm độc thì ống tiêu hóa tăng tiết phản ứng đến 30-40 lít. Tiêu chảy cấp gây mất nước trầm trọng, nhất là bệnh tả có thể mất tới 40 lít nước/ngày. Dịch ruột là dịch kiểm, chứa nhiều natri, do vậy, khi bị tiêu chảy, cơ thể nhanh chóng rơi vào tình trạng nhiễm toan, nhiễm độc, giảm bài tiết nước tiểu, huyết áp hạ, truy tìm mạch. Mất nước-mất muối kiểm-nhiễm độc là ba biểu hiện chính của tiêu chảy.

- **Mất nước do sốt:**

Khi sốt đang tăng hoặc đang ở mức cao, người bệnh tăng thở để thải nhiệt. Hơi thở chứa nhiều nước, lượng nước mất qua hơi thở trong sốt có thể gấp 10 lần lúc bình thường.

- **Mất nước do mồ hôi:**

Tùy theo thời tiết, môi trường, điều kiện làm việc, cường độ lao động, tùy theo khả năng thích nghi... lượng mồ hôi thay đổi từ 200-500ml. Làm việc nơi nóng bức, độ ẩm cao như công nhân hầm mỏ thì mất nước qua mồ hôi rất nhiều. Tuy mồ hôi có tính chất nhược trương nhưng cũng có một ít natri và clo. Khi mất nước nhiều qua mồ hôi, ngoài cho uống nước, cần phải bù thêm ít muối. Nếu chỉ uống nước không thôi thì dịch ngoại bào sẽ nhược trương, nước vào trong tế bào gây rối loạn chuyển hoá dẫn đến môi mết, uể oải, nhức đầu, buồn nôn, tim đập nhanh, có thể bị lú lẫn.

- **Mất nước do nôn:**

Thường kèm theo mất acid HCl. Số lượng mỗi lần không nhiều, nhưng nếu kéo dài và nôn nhiều lần thì lượng nước mất cũng rất đáng kể. Nôn nhiều ở trẻ nhỏ và phụ nữ có thai thường kèm theo rối loạn chuyển hóa glucid, nhiều sản phẩm acid được tạo ra, dẫn đến nhiễm toan.

1.2.2. Tích nước

Nước tích trong cơ thể gồm: nước tích ở gian bào thường gọi là phù, nước tích ở các khoang tự nhiên gọi là thũng.

1.2.2.1. Các cơ chế gây phù

- **Tăng áp lực thủy tĩnh:** áp lực thủy tĩnh có tác dụng đẩy nước đi. Áp lực thủy tĩnh tăng làm cho nước từ lòng mạch ra ngoài và gây phù như: phù trong suy tim (phù ngoại biên trong suy tim phải, phù phổi trong suy



tim trái, phù toàn thân trong suy tim toàn bộ), trong các trường hợp tĩnh mạch bị chèn ép (u, garô, đứng lâu, phù ở chân của phụ nữ có thai...).

- **Giảm áp lực keo:** protein (chủ yếu là albumin) quyết định áp lực keo, tác dụng ngược với áp lực thuỷ tĩnh. Phù do giảm áp lực keo gặp trong: xơ gan, suy dinh dưỡng, hội chứng thận hư và các trường hợp giảm protein huyết tương khác.
- **Tăng áp lực thẩm thấu:** áp lực thẩm thấu ở khu vực gian bào tăng do ứ muối và các chất điện giải. Loại phù này gặp trong viêm thận, hội chứng Cohn.
- **Tăng tính thấm thành mạch:** thành mạch giãn làm cho protein từ lòng mạch thoát ra gian bào dẫn đến áp lực keo ở trong lòng mạch giảm, nước ra gian bào gây phù, gặp trong viêm, dị ứng, côn trùng đốt, phù phổi.
- **Tắc mạch bạch huyết:** viêm bạch mạch, bệnh giun chỉ.

1.2.2.2. Các loại phù

- **Phù toàn thân:** do các cơ chế toàn thân. Tăng áp lực thuỷ tĩnh gây phù trong suy tim, giảm áp lực keo gây phù trong suy dinh dưỡng, hội chứng thận hư, xơ gan, tăng áp lực thẩm thấu gây phù gặp trong viêm thận.
- **Phù cục bộ:** do tăng tính thấm cục bộ gây phù như phù viêm, dị ứng, côn trùng đốt. Do chèn làm tăng áp lực thuỷ tĩnh cục bộ gây phù như thất garô, u chèn ép, phù phổi.
- Ngoài ra, còn phân loại phù ngoại bào, phù nội bào, phù có nhiều cơ chế tham gia như: phù do các bệnh lý của gan, tim, phổi.

2. RỐI LOẠN THĂNG BẰNG KIỀM TOAN

2.1. Đại cương

2.1.1. pH máu

Bình thường pH máu ít thay đổi: $7,35 \pm 0,05$. Hầu hết các quá trình chuyển hóa, các phản ứng sinh học của cơ thể đều xảy ra ở pH trung tính, nhưng phần lớn các sản phẩm chuyển hóa lại có tính acid làm pH trong tế bào giảm. Để pH luôn ở mức trung tính ổn định, tế bào sử dụng hệ thống đệm của mình để trung hoà bớt các acid, đồng thời thải một số acid (acid carbonic, lactic, xetonic) ra huyết tương.

Huyết tương phải nhận các acid của tế bào thải ra, các acid và kiềm từ thức ăn, trao đổi acid và kiềm với dịch tiêu hóa nên pH huyết tương dễ bị biến động. Nếu huyết tương tích nhiều sản phẩm acid sẽ cản trở sự đào thải acid của tế bào. Do vậy, quá trình điều hoà pH của huyết tương liên tục xảy ra để duy trì sự ổn định pH cho toàn cơ thể. Tham gia điều hoà pH của huyết tương gồm có các hệ thống đệm (hệ đệm của huyết tương và hồng cầu), vai trò của phổi, thận.

2.1.2. Hệ thống đệm

- Định nghĩa hệ thống đệm: hệ thống đệm là một hệ thống bao gồm một acid yếu và muối của nó với một kiềm mạnh (Na^+ , K^+). Ví dụ hệ thống đệm $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$.

- Các hệ thống đệm:

Hệ thống đệm của huyết tương: $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$.

H.proteinat/Na.proteinat.

Hệ thống đệm trong tế bào: $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{KHCO}_3$, $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$, H.proteinat/K.proteinat, H.Hb/KHb, H.HbO₂/KHbO₂.

Trong huyết tương, hệ bicarbonat quan trọng nhất vì chiếm tỷ lệ cao nhất trong tất cả các hệ đệm của huyết tương (HCO_3^- của huyết tương: 28mEq/l), H_2CO_3 của hệ này là acid yếu dễ phân ly thành H_2O và CO_2 đào thải qua phổi. Vì vậy lượng NaHCO_3 của hệ này được xem là dự trữ kiềm của máu. Hệ phosphat có hiệu suất đệm khá nhưng có tỷ lệ thấp trong máu nên khả năng đệm bị hạn chế. Tuy nhiên trong tế bào có nhiều anion PO_4 (140mEq) nên có vai trò quan trọng trong tế bào, nhất là ở tế bào ống thận. Hệ proteinat đóng vai trò đệm cũng đáng kể vì có tính lưỡng tính, lại có hàm lượng cao ở trong huyết tương (16mEq) và trong tế bào (65mEq). Hệ hemoglobinat trong hồng cầu có vai trò quan trọng đào thải CO_2 .

Tỷ lệ giữa acid và muối kiềm của hệ thống đệm quyết định pH mà nó duy trì. pH của máu ở mức 7,35 khi tỷ lệ $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3 = 1/20$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 1/4$.

- Cơ chế hoạt động của hệ đệm:

Acid của hệ đệm (tử số) tham gia trung hoà các chất kiềm khi có các chất kiềm xâm nhập cơ thể. Sau khi phản ứng, sản phẩm tạo thành có tính kiềm yếu hơn so với chất kiềm xâm nhập, pH ít bị dao động.

Muối của hệ đệm (mẫu số) tham gia trung hoà các acid khi cơ thể bị nhiễm acid. Acid lactic là loại được tạo ra nhiều trong chuyển hóa, được muối kiềm của hệ đệm (NaHCO_3) kết hợp tạo ra muối lactat Na và H_2CO_3 . Acid carbonic yếu hơn nhiều so với acid lactic, dễ phân ly thành nước và khí carbonic.

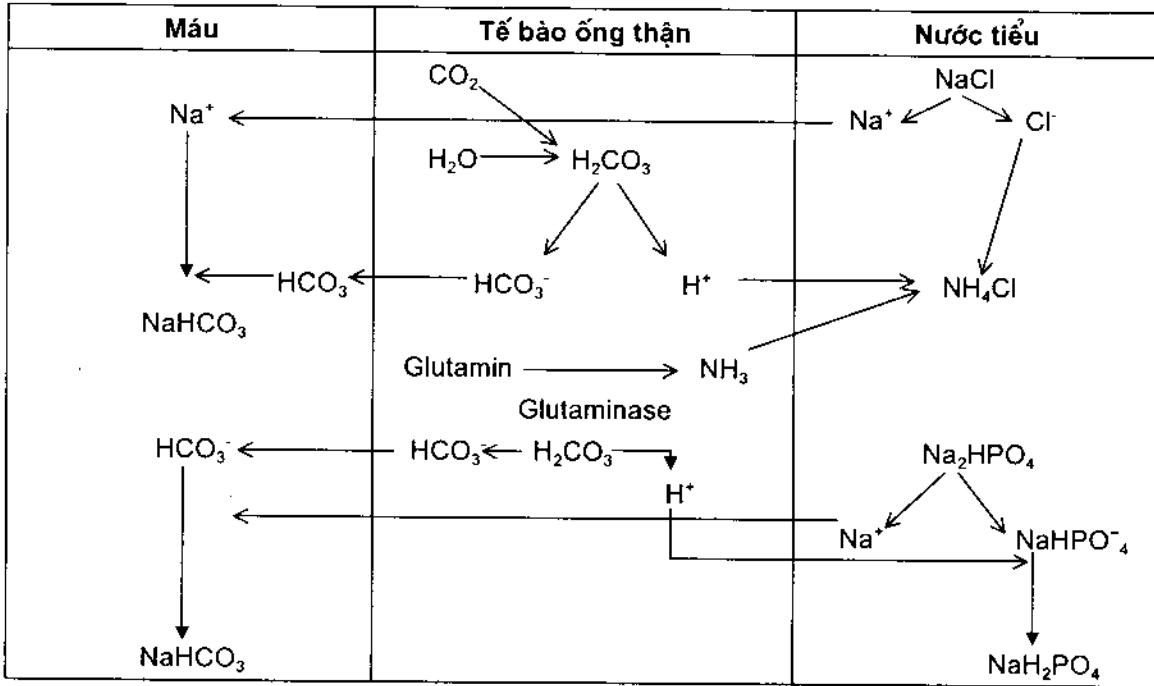
2.1.3. Vai trò của hô hấp

Chức năng chính của bộ máy hô hấp (phổi) là trao đổi khí: lấy oxy của môi trường cung cấp cho các tế bào và đào thải khí carbonic ra môi trường. Hồng cầu (Hb) làm nhiệm vụ vận chuyển O_2 và CO_2 . Lượng CO_2 do tế bào sản sinh ra hàng ngày tới 800-900g cùng với lượng CO_2 do hệ thống đệm tạo ra sẽ được hệ đệm hemoglobin (Hb) của hồng cầu mang đến phổi thải đi. Khi cơ thể tích nhiều CO_2 trung tâm hô hấp bị kích thích, tăng thông khí và CO_2 được đào thải cho đến khi tỷ lệ $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ trở về 1/20. Ngược lại khi pH có xu hướng tăng lên, trung tâm hô hấp bị ức chế thở chậm lại và CO_2 được tích lại cho đến khi tỷ lệ của hệ đệm trên tăng lên đến 1/20. Thử nghiệm tiêm acid lactic thì tăng nhịp thở, tiêm NaHCO_3 thì giảm nhịp thở.



2.1.4. Vai trò của thận

Tế bào ống thận có nhiều enzym carbonhydrase, cho nên dễ tạo acid carbonic và phân ly nó thành H^+ và HCO_3^- , chứa nhiều glutaminase cho nên tạo được các nhóm NH_2 từ glutamin để thay thế Na^+ và K^+ trong các muối kiềm của nước tiểu, tái tạo muối kiềm. Tế bào ống thận chịu được pH thấp (5,4-4,8) cho nên đóng vai trò quan trọng thải acid.



2.2. Các chỉ số đánh giá tình trạng cân bằng kiềm toan

2.2.1. Máu

- pH máu.
- pO_2 : đánh giá tình trạng hô hấp, khả năng vận chuyển oxy.
- pCO_2 huyết tương, bình thường = 40mmHg.
- $NaHCO_3$ (trước đây gọi là dự trữ kiềm, biểu thị bằng đơn vị thể tích khí carbonic bị đẩy ra khi cho máu tiếp xúc với acid mạnh). Hiện nay đánh giá lượng $NaHCO_3$ bằng 2 thông số:
 - + Đo lượng $NaHCO_3$ ở điều kiện thực tế của người bệnh, gọi là bicarbonat thực: AB (actual bicarbonat).
 - + Đo lượng $NaHCO_3$ khi đưa máu thử về các điều kiện tiêu chuẩn: pCO_2 40mmHg, hematocrit 40%, hồng cầu bão hòa oxy, nhiệt độ 37° , gọi là kiềm chuẩn: SB (standard bicarbonat). SB trung bình: $29,3 \pm 1,2$ mEq.

- Đo tổng lượng kiềm (tổng các mẫu số của các hệ đệm huyết tương) gọi là kiềm đệm: BB (buffer base). Khi đo BB phải đưa về điều kiện chuẩn, giá trị trung bình của BB: $46,7 \pm 3,1$ mEq.
- Lượng kiềm dư: EB (excess base). Nếu(+) là dư kiềm, nếu (-) là thiếu kiềm.

2.2.2. Nước tiểu

- pH nước tiểu: bình thường từ 5,1 đến 6,9.
- NH_4 : bình thường từ 20 đến 40 mEq/24 giờ.
- Độ chuẩn của acid thải ra: TA: từ 20 đến 50 mEq/24 giờ.

2.3. Rối loạn cân bằng kiềm toan

2.3.1. Nhiễm toan

Là tình trạng các acid từ tế bào hoặc từ bên ngoài xâm nhập vào huyết tương làm pH có xu hướng hạ xuống.

Phân loại nhiễm toan.

- Theo mức độ: nhiễm toan còn bù và nhiễm toan mất bù. Còn bù là khi các hệ thống đệm trung hoà được các acid nên pH không giảm. Mất bù khi pH giảm.
- Theo nguồn gốc:
 - Nhiễm toan hơi (còn gọi là nhiễm toan hô hấp): H_2CO_3 ứ đọng, lúc đầu cơ thể điều chỉnh bằng cách tăng NaHCO_3 để bù nên pH không giảm (còn bù), về sau lượng H_2CO_3 tăng lên nhiều, lượng NaHCO_3 không bù đủ, pH giảm (mất bù).
 - + Nhiễm toan hơi sinh lý: trong giấc ngủ, trung tâm hô hấp kém nhạy cảm với CO_2 nên chất này tăng lên trong máu, khi lao động CO_2 sản ra nhiều nhưng không thải kịp.
 - + Nhiễm toan hơi bệnh lý: gặp trong tất cả các trường hợp đường dẫn khí bị tắc, hẹp, hoặc hạn chế thông khí như: hen, phế quản phế viêm, ngạt, chướng phế nang, xơ phổi, liệt cơ hô hấp, suy tim, ngộ độc thuốc, gây mê sâu.

Biểu hiện lâm sàng: tình trạng kém đào thải CO_2 , thiếu oxy, khó thở, tím tái.. Các xét nghiệm cận lâm sàng.

Máu: pCO_2 , AB, BB đều tăng, EB(+).

Nước tiểu: nhiều acid, nhiều clo, nhiều NH_4

- Nhiễm toan cố định (còn gọi là nhiễm toan chuyển hóa): là tình trạng ứ đọng các acid của quá trình chuyển hóa.
 - + Sinh lý: lao động nặng sinh nhiều acid lactic.



- + Bệnh lý: các trường hợp chuyển hóa thiếu oxy: đói, sốt, nhiễm khuẩn, tiểu đường. Các bệnh thận làm giảm khả năng thải acid, tái hấp thu muối kiềm: viêm cầu thận, suy thận. Các bệnh đường tiêu hóa làm mất muối kiềm nhiều: tiêu chảy cấp.

Biểu hiện lâm sàng: ngoài các triệu chứng của các bệnh đang mắc, người bệnh có các dấu hiệu nhiễm toan: buồn nôn, nhiễm độc thần kinh, khó thở.

Xét nghiệm: máu: AB, SB, BB đều giảm, EB(-).

Nước tiểu: toan hóa mạnh, NH_4 tăng mạnh.

2.3.2. Nhiễm kiềm

Ít xảy ra và cơ thể chịu đựng tương đối dễ hơn so với nhiễm toan. Có thể gặp nhiễm kiềm trong một số trường hợp tăng thông khí làm mất nhiều CO_2 như: khi lên cao, tăng thở, viêm não, u não. Cũng có thể gặp nhiễm kiềm do truyền nhiều dịch kiềm, mất clo do dùng thuốc lợi tiểu.

SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH VIÊM

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày cơ chế các rối loạn vận mạch tại ổ viêm cấp, mặt tốt và xấu của các rối loạn đó.
2. Trình bày cơ chế hình thành dịch rỉ viêm, các loại dịch rỉ viêm thường gặp.
3. Nêu phản ứng của tế bào ở giai đoạn đầu khi bị viêm và giai đoạn cuối khi hàn gắn vết thương.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm về viêm

Viêm là một quá trình bệnh lý thường gặp nhất bởi lẽ: viêm do nhiều nguyên nhân gây ra và xảy ra ở tất cả các động vật đa bào, ở tất cả các cơ quan, các mô. Khái niệm về viêm có từ trước công nguyên và thay đổi theo sự tiến bộ của khoa học.

Cách đây hơn 2000 năm Celcius đã đưa ra một tổng kết nổi tiếng về viêm, đến nay vẫn còn nguyên giá trị. Đó là bốn biểu hiện của viêm: *sưng, nóng, đỏ, đau*. Có thể nói đây là cái mốc đánh dấu sự thay đổi quan niệm về viêm, xóa bỏ quan niệm cũ cho rằng viêm là một bệnh. Tuy nhiên, Celcius mới mô tả các hiện tượng bên ngoài của viêm. Một thời gian sau, Galen mô tả các rối loạn chức năng của ổ viêm. Như vậy ổ viêm vừa có sự thay đổi về hình thái bên ngoài, vừa có các thay đổi về chức năng bên trong. Đến đây người ta đã thừa nhận: viêm dù là cục bộ cũng gây phản ứng toàn thân.

Đến thế kỷ XIX, các phát hiện nổi tiếng của J.Conheim và E.Metchnikov về sự di chuyển của các tế bào máu đến nơi xảy ra ổ viêm, quá trình xử lý các yếu tố gây viêm của bạch cầu.. thì bản chất hiện tượng viêm càng được sáng tỏ. Khi gây viêm trên sinh vật có hệ tuần hoàn hở, Metchnikov thấy các tế bào máu di chuyển định hướng về nơi bị viêm. Công trình nghiên cứu về vai trò của đại thực bào trong viêm của tác giả đã được giải thưởng Nobel năm 1908. Gây viêm trên mạc treo ruột ếch, Conheim đã quan sát và mô tả các hiện tượng: thành mạch tăng tính thấm, bạch cầu xuyên mạch đến ổ viêm và thực bào các đối tượng gây viêm.

Sự phát triển mạnh mẽ và chuyên sâu của các ngành khoa học y học ở thế kỷ XX đã cho thấy: có nhiều yếu tố tham gia trong quá trình phát sinh, phát triển và kết thúc ổ viêm. Sau khi yếu tố gây viêm tác động, một số tế bào bị tổn thương gây nên một phản ứng toàn diện lôi kéo nhiều loại tế bào của cơ thể, nhiều hệ thống (hệ thống đông máu, hệ thống kinin, hệ thống bổ thể) tham gia vào quá trình viêm. Do vậy phản ứng viêm trở nên phức tạp bao gồm nhiều hiện tượng xen kẽ nhau.



Viêm là phản ứng bảo vệ của cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, là một quá trình bệnh lý phức tạp bao gồm nhiều hiện tượng: tổn thương tổ chức, rối loạn chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn, bạch cầu đến ổ viêm và thực bào, tế bào tăng sinh.

1.2. Nguyên nhân gây viêm

1.2.1. Nguyên nhân bên ngoài

Nguyên nhân bên ngoài thường gặp nhất và phức tạp nhất, bao gồm:

- Vi sinh vật: vi khuẩn và các độc tố của chúng, virus, ký sinh trùng và côn trùng. Đây là nguyên nhân gây viêm thường gặp nhất.
- Tác nhân cơ học: chấn thương.
- Vật lý: nhiệt độ (nóng, lạnh), điện, bức xạ ion hóa.
- Hóa học: các acid, các kiềm, các muối kim loại nặng.

1.2.2. Nguyên nhân bên trong

- Hoại tử tổ chức: tắc mạch, xuất huyết, rối loạn thần kinh dinh dưỡng.
- Lắng đọng các phức hợp miễn dịch (có hoạt hóa bổ thể) (phức hợp kháng nguyên - kháng thể).

2. NHỮNG BIẾN ĐỔI CHÍNH TẠI Ổ VIÊM

Quá trình viêm thường được chia thành ba giai đoạn chính;

Giai đoạn tổn thương: yếu tố gây viêm làm tổn thương trực tiếp các tế bào hoặc các sản phẩm do rối loạn chuyển hóa tại ổ viêm làm tổn thương thứ phát các tế bào.

Giai đoạn tiết dịch rỉ viêm(exudation) nhằm khu trú ổ viêm và loại trừ các yếu tố gây viêm.

Giai đoạn tăng sinh (proliferation), có thể bắt đầu sớm (tăng sinh bạch cầu) nhưng rõ nhất là ở giai đoạn cuối để hàn gắn, sửa chữa, phục hồi các tổn thương.

Khi yếu tố gây viêm xâm nhập, cơ thể phát động tức khắc các cơ chế bảo vệ tại chỗ và toàn thân, các cơ chế tái sinh và hàn gắn. Giai đoạn đầu, cơ chế bảo vệ chiếm ưu thế. Giai đoạn cuối, cơ chế hàn gắn chiếm ưu thế. Vì vậy, có tác giả chia quá trình viêm thành giai đoạn cấp và giai đoạn kinh điển.

Thật ra, ở ngay giai đoạn đầu sau khi yếu tố gây viêm tác động đã có những biến đổi cục bộ và toàn thân, nổi bật là phản ứng của một số tế bào. Tế bào được hoạt hóa, thay đổi tổng hợp và thoái hóa nội bào, giải phóng nhiều hoạt chất có tác dụng sinh học như: các cytokin, các enzym thủy phân... dẫn đến các thay đổi về vận mạch, thay đổi hoạt động của nhiều loại tế bào(đại thực bào, bạch cầu hạt trung tính, tế bào nội mô). Dù cho ổ viêm xảy ra ở đâu, cũng có các phản ứng toàn thân: đau đớn, mệt mỏi, sốt. Tuy nhiên, các biến đổi tại ổ viêm thường nổi trội và thu hút sự quan tâm nhiều hơn.

2.1. Tổn thương tổ chức

- Các tác nhân gây viêm, các sản phẩm tạo ra tại ổ viêm đã gây ra rối loạn chuyển hóa các chất, quá trình trao đổi chất, gây độc các tế bào làm cho nhiều tế bào bị chết, hoại tử. Ngược lại, một số tế bào khác lại được hoạt hóa, thay đổi hoạt động tập trung về ổ viêm và tiết ra nhiều chất gọi là cytokin. Các chất có hoạt tính sinh lý do yếu tố gây viêm kích thích tạo ra, các sản phẩm từ tế bào hoại tử tung ra và các cytokin gọi là các mediator (trong chất trung gian) trong viêm. Các mediator viêm có một số tác dụng chính sau đây:
 - Tăng tính thấm thành mạch, hình thành dịch rỉ viêm.
 - Thu hút bạch cầu đến ổ viêm để thực bào tiêu diệt yếu tố gây viêm.
 - Gây ra tổn thương thứ phát tại ổ viêm.

Do vai trò sinh học của các mediator viêm nên diễn biến các phản ứng trong viêm nói chung tương đối giống nhau dù nguyên nhân gây viêm thuộc loại nào. Đó là cơ sở khoa học để các nhà điều trị dùng một số thuốc chống viêm chung.

2.2. Rối loạn chuyển hóa tại ổ viêm

Thời kỳ đầu, lượng oxy còn đầy đủ nên chuyển hóa ái khí, năng lượng tạo ra làm ổ viêm nóng và giúp bạch cầu hoạt động. Lúc này chưa có hiện tượng tích đọng các sản phẩm tại ổ viêm.

Về sau, do ứ máu tại chỗ gây thiếu oxy nên chuyển hóa yếm khí và nhiễm toan nặng từ trung tâm ổ viêm ra xung quanh. Cùng với sự hình thành các ion hydro, kali thì các sản phẩm thoái hóa dở dang của protid, lipid, acid nhân tại ổ viêm cũng tăng lên làm tổn thương càng lan rộng. Cơ thể phải huy động glycogen dự trữ đưa vào thoái hóa tạo năng lượng, tăng giáng hóa protid, lipid để bù đắp. Vì vậy, trong một số trường hợp viêm có tăng đường huyết, có thể ceton, viêm kéo dài sẽ bị sụt cân, suy nhược.

2.3. Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm

Rối loạn tuần hoàn thường xảy ra rất sớm ngay sau khi yếu tố gây viêm xâm nhập. Rối loạn vận mạch và thành mạch tăng tính thấm là hai biểu hiện chính của rối loạn tuần hoàn tại chỗ viêm.

2.3.1. Rối loạn vận mạch

2.3.1.1. Co mạch chóp nhọn

Thần kinh co mạch bị kích thích, hưng phấn làm các mạch co lại. Hiện tượng này chỉ quan sát được trên thực nghiệm, ít có ý nghĩa trong lâm sàng nhưng là hiện tượng mở màn cho nhiều hiện tượng xảy ra sau đó.

2.3.1.2. Sung huyết động mạch

Là hiện tượng các mao động mạch giãn rộng làm cho máu qua lại nhiều hơn, áp lực máu tăng cao. Biểu hiện bên ngoài của sung huyết động mạch là: **đỏ**,



nóng, tấy, đau. Tùy mức độ phản ứng và nguyên nhân gây viêm mà sung huyết động mạch có thể kéo dài nhiều giờ, nhiều ngày ảnh hưởng đến sức khỏe, có thể có sốt.

Cơ chế sung huyết động mạch: thoát đầu do cơ chế phản xạ, các yếu tố gây viêm (vi sinh vật, độc tố, hóa chất) tác động trực tiếp. Tiếp đến là cơ chế thể dịch, các sản phẩm được tạo ra tại ổ viêm; các ion hydro, kali, các hóa chất trung gian có hoạt tính, các sản phẩm chuyển hóa, sản phẩm của các tế bào hoại tử..

Sung huyết động mạch cùng với chuyển hóa tăng lên làm nhiệt độ tại chỗ và năng lượng tăng lên giúp bạch cầu di chuyển đến ổ viêm và thực bào. Các mao động mạch giãn cùng với áp lực máu tăng, không những làm cho máu đến ổ viêm nhiều, mang theo nhiều bạch cầu, kháng thể, bổ thể, mà còn giúp cho bạch cầu xuyên qua thành mạch dễ dàng. Nhưng do thành mao động mạch giãn và áp lực máu tăng đã làm cho nước và một số chất trong lòng mạch dễ thoát vào gian bào hình thành dịch rỉ viêm. Chính vì thế mà cuối giai đoạn sung huyết động mạch máu trong các mao động mạch cô đặc dần, bạch cầu bám mạch tăng lên..cản trở tốc độ dòng máu.

2.3.1.3. Sung huyết tĩnh mạch và ứ trệ tuần hoàn

Các mao tĩnh mạch giãn, dòng máu chảy chậm, có lúc chảy ngược lại (hiện tượng dòng máu đong đưa).

Biểu hiện bên ngoài của sung huyết tĩnh mạch: ổ viêm bớt nóng, từ màu đỏ tươi của thời kỳ sung huyết động mạch chuyển sang màu tím sẫm, đau âm ỉ.

Cơ chế của hiện tượng tích đọng máu ở mao tĩnh mạch: dòng máu bị cản trở do: máu bị cô đặc, hồng cầu di chuyển chậm và bám vào nhau, nhiều bạch cầu bám mạch.

Các tế bào nội mạc bị sưng phồng do viêm

Các cục máu đông hình thành rải rác trong lòng mạch.

Dịch gian bào cũng tăng, chèn ép làm lòng mạch càng bé lại.

Hậu quả: ổ viêm thiếu oxy, rối loạn dinh dưỡng, tổn thương tổ chức.

2.3.2. Tăng tính thấm thành mạch

Bình thường, thành mạch chỉ cho nước và các chất điện giải qua lại tự do, còn các chất có trọng lượng phân tử lớn như protein và các tế bào không qua lại được. Nhưng khi bị viêm, thành mạch bị giãn, tăng tính thấm, làm cho không những albumin, globulin, fibrinogen mà cả các tế bào như: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu từ lòng mạch thoát ra ngoài hình thành dịch rỉ viêm. Có nhiều yếu tố tham gia trong cơ chế làm tăng tính thấm của thành mạch.

- Bản thân các yếu tố gây viêm và các sản phẩm chuyển hóa tại ổ viêm.
- Lysosom: lysosom là các bào quan hình hạt(còn gọi là các thể tiêu) có ở trong mọi tế bào, lysosom chứa các enzym thủy phân có thể tiêu các phân tử protein, polysaccharid, tinh bột, mỡ.... Lysosom vỡ ra giải phóng nhiều chất có tác dụng giãn mạch như: collagenase tiêu huỷ collagen

vách mạch làm thành mạch lỏng lẽo tăng tính thấm, prostaglandin, protein cation kiềm có tác dụng khử hạt tế bào mast, hoạt hóa hệ thống kinin huyết tương. Các hạt tế bào mast chứa nhiều histamin, serotonin... có tác dụng giãn mạch, tăng tính thấm. Trong điều trị, để giảm cường độ viêm người ta dùng một số thuốc có tác dụng củng cố màng lysosom như corticoid, salicylat. Muốn cho phản ứng viêm mạnh lên thì người ta dùng các thuốc có tác dụng làm yếu màng lysosom như testosterone, progesteron.

- Các amin hoạt mạch: đáng chú ý nhất là histamin và serotonin. Histamin có nhiều ở phổi, da, hệ thần kinh. Trong các hạt của tế bào mast và bạch cầu ái kiềm, histamin ở dạng liên kết với heparin. Histamin gây giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch làm thoát dịch vào gian bào vì nó gây co tròn tế bào nội mạc. Histamin còn có tác dụng co cơ trơn, tăng tiết dịch (tăng tiết HCl dạ dày). Serotonin có ở nhiều tế bào các mô, nhưng chủ yếu tế bào niêm mạc ruột, cũng có tác dụng như histamin và gây đau. Các thuốc chống viêm như salicylat, phenylbutazol.... có tác dụng ức chế giải phóng histamin và serotonin.
- Dẫn xuất của acid béo arachidonic: đó là prostaglandin. Căn cứ vào cấu trúc, người ta đã phân prostaglandin ra nhiều loại: E, F, A, B, D, H, G, I.. Prostaglandin có nhiều ở túi tinh, dạ dày, thận, tác dụng khá đa dạng và phức tạp. Tác dụng chủ yếu của prostaglandin là: gây giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, thu hút bạch cầu, co thắt cơ trơn phế quản. Aspirin và aspirin like có tác dụng ức chế và điều hoà tổng hợp prostaglandin, cho nên được dùng trong điều trị hen phế quản. Prostaglandin còn gây thoái hóa hoàng thể làm sảy thai, đẻ non nên đã được một số nhà sản khoa sử dụng.
- Các cytokin: Cytokin là những chất do các tế bào sau khi hoạt hóa tiết ra, có nhiều hoạt tính sinh học khác nhau. Đối với viêm thì các cytokin có các tác dụng: thu hút bạch cầu đến ổ viêm, tăng sinh và hoạt hóa một số loại tế bào, gây sốt, giúp bạch cầu bám dính và thực bào, tăng tính thấm thành mạch. Các cytokin được nghiên cứu nhiều trong viêm là: interleukin (IL-1, IL-4, IL-5, IL-3, IL-6), yếu tố hoại u (TNF: tumor necrosis factor), interferon (IFN), leucotrien (LTC4), yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt và bạch cầu đơn nhân (GM-CSF).
- Các kinin huyết tương: một số enzym tiêu đạm trong huyết tương như callicrein tác dụng lên kininogen, tách ra một protein có tác dụng giãn mạch, tăng tính thấm và gây đau có tên gọi là kinin như: bradykinin. Callicrein được hoạt hóa bởi yếu tố hageman (yếu tố XII). Khi có tổn thương ở vách mạch thì yếu tố hageman được hoạt hóa.
- Bổ thể: là một hệ thống protein enzym. Kết quả của quá trình hoạt hóa là tạo được phức hợp tấn công màng tế bào mang kháng nguyên và làm tan tế bào. Trong quá trình hoạt hóa, một số thành phần được tách ra và tung ra môi trường (C3a, C5a) có tác dụng gây tăng tính thấm thành mạch, tăng tiết dịch, thu hút bạch cầu.



Một trong những hậu quả của hiện tượng thành mạch tăng tính thấm là làm cho bạch cầu xuyên mạch tới ổ viêm để thực bào các đối tượng gây viêm.

Thoạt đầu, các bạch cầu được thu hút về nơi xảy ra viêm là nhờ các yếu tố: hóa hướng động bạch cầu trung tính (NCF: neutrophil chemotactic factor), peptid hoạt hoá bạch cầu trung tính (NAP-1: neutrophil activating peptid-1) hoá hướng động bạch cầu ái toan (ECF: eosinophil chemotactic factor), hoạt hóa đại thực bào (MAF: macrophage activating factor).

Tiếp đến, nhờ các phân tử: kết dính các tế bào (ICAM: intercellular adhesion molecule), phân tử kết dính bạch cầu với tế bào nội mạc mạch (ELAM: endothelial leucocyte adhesion molecule)... mà bạch cầu dạt và bám vào thành mạch máu.

Đến ổ viêm, bạch cầu ăn các đối tượng gây viêm và các sản phẩm do ổ viêm tạo nên. Quá trình xử lý và tiêu diệt các đối tượng trong bào tương của bạch cầu do các enzym thuỷ phân, ion peroxyd (O_2), các phức chất halogen..

2.4. Hình thành dịch rỉ viêm

Sung huyết và ứ máu trong các mao mạch ở vùng viêm đã làm tăng áp lực thuỷ tĩnh đẩy nước ra gian bào. Thành mạch tăng tính thấm, protein và các tế bào từ lòng mạch ra gian bào làm cho áp lực keo giảm ở trong lòng mạch, ngược lại làm tăng áp lực thẩm thấu ở gian bào nên nước càng vào khu vực gian bào hình thành dịch rỉ viêm.

Tuỳ theo mức độ tổn thương của thành mạch mà dịch rỉ viêm có các thành phần có trọng lượng phân tử từ bé đến lớn ở lòng mạch ra như: albumin, globulin, fibrinogen, các tế bào (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Ngoài ra, dịch rỉ viêm còn có các sản phẩm của các tế bào bị chết, bị hoại tử và cả các yếu tố gây viêm. Các thành phần dịch rỉ viêm có các tác dụng khác nhau, có khi đối lập nhau, có loại làm cho ổ viêm lan rộng (các yếu tố tiêu huỷ), có loại khu trú ổ viêm (fibrin). Ở giai đoạn đầu của ổ viêm (cấp), tại chỗ viêm bạch cầu trung tính tập trung rất đông đảo nhưng chuyển hóa của ổ viêm dần dần chuyển sang yếm khí, pH giảm nên bạch cầu trung tính bị chết, các bạch cầu đơn nhân to (monocyte) và lymphocyte đến thay thế.

Căn cứ vào thành phần, tính chất của dịch rỉ viêm mà người ta chia ra:

- Dịch tơ huyết: có nhiều fibrin, nhiều kháng thể, bổ thể, gặp trong các trường hợp viêm cấp.
- Dịch thanh huyết: viêm bong (dịch của nốt phỏng), dịch viêm mũi. Dịch rỉ viêm loại này có ít protein.
- Dịch viêm long: gặp trong các trường hợp viêm niêm mạc, chứa nhiều tế bào bong ra từ niêm mạc và chất nhầy niêm mạc.
- Dịch viêm xuất huyết: có nhiều hồng cầu, gặp trong các trường hợp yếu tố gây viêm mạnh, viêm tiến triển nhanh làm vỡ một số mạch máu.
- Dịch viêm mủ: có nhiều bạch cầu thoái hóa, gặp trong các trường hợp viêm mạn, viêm do cầu khuẩn.

Dịch rỉ viêm có tác dụng: làm loãng các chất độc tại ổ viêm, trung hoà, làm yếu hoặc tiêu diệt các yếu tố gây viêm nhờ kháng thể và các thực bào. Các thực bào còn làm nhiệm vụ dọn sạch ổ viêm, chuẩn bị cho các tế bào tăng sinh phát triển để hàn gắn vết thương. Dịch rỉ viêm có nhiều fibrin tạo nên hàng rào khu trú ổ viêm, không cho viêm lan rộng. Tuy nhiên, dịch viêm nhiều thì chèn ép gây đau.

2.5. Tăng sinh tế bào - hàn gắn tổn thương

Trong giai đoạn cấp, đã có sự tăng sinh mạnh mẽ bạch cầu hạt trung tính, sau đó tăng sinh bạch cầu đơn nhân to và lympho bào. Nếu yếu tố gây viêm bị tiêu diệt ở thời điểm này thì viêm sẽ hết. Nếu như tác nhân gây viêm không bị tiêu diệt, cơ thể phải huy động mọi khả năng để kháng để chống lại trong nhiều ngày thì ổ viêm chuyển sang mạn tính. Nếu như sự chiến thắng cuối cùng thuộc về cơ thể thì tổn thương cũng sẽ lành. Quá trình lành các tổn thương do viêm là sự tăng sinh nhiều loại tế bào nhằm hàn gắn và tái tạo. Nguyên bào xơ (fibroblast) giữ vai trò chủ yếu trong quá trình lành vết thương. Nguyên bào xơ rất nhạy cảm với các cytokin IL-4, TNF, các yếu tố sinh trưởng vì trên bề mặt chúng có các thụ thể tiếp nhận các protein có vai trò làm khung đỡ như collagen I, II, III, fibronectin, elastin.. Quá trình tạo mô xơ là một quá trình động vừa tạo protein khung đỡ mới vừa dọn sạch cái cũ đã hư hại để tạo ra một hình thể gắn như khi chưa bị viêm.

Sự tân tạo các mạch máu: các tế bào nội mạc được các yếu tố sinh trưởng kích thích, chúng phân triển tiến về trung tâm để hình thành các mạch máu mới. Các tế bào hạt, các sợi mô liên kết và các mạch máu mới sẽ hình thành tổ chức sẹo thay thế cho nhu mô bị tổn thương, hàn gắn vết thương.

Quá trình lành các tổn thương do các yếu tố viêm gây ra phụ thuộc vào nhiều yếu tố: phản ứng tính của cơ thể, cơ quan bị viêm, mức độ hoại tử, thời gian viêm, hoạt lực của yếu tố gây viêm.

3. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ VIÊM

Viêm là một phản ứng bảo vệ của cơ thể, sau quá trình phát sinh phát triển thì đa số các trường hợp viêm kết thúc tương đối ổn thoả.

3.1. Toàn thân ảnh hưởng đến diễn biến của ổ viêm

- Trạng thái thần kinh: thần kinh hưng phấn hay ức chế.
- Nội tiết: các nội tiết tố: androgen, thyroxin, aldosteron làm tăng cường độ viêm. Ngược lại nội tiết tố glucocorticoid làm dịu quá trình viêm.
- Trạng thái người bệnh: sức khỏe, tuổi, giới...

3.2. Ổ viêm ảnh hưởng đến toàn cơ thể và nơi xảy ra ổ viêm

- Ảnh hưởng đến toàn thân: viêm làm tăng số lượng bạch cầu, tăng kháng thể, bổ thể, tăng các yếu tố đông máu, tăng chức năng của một số cơ quan như gan, thận để khống chế và tiêu diệt yếu tố gây viêm. Nhưng ổ viêm lại



gây cho toàn thân một số rối loạn như: sốt, đau đớn, mệt mỏi, mất ngủ, kém ăn, nhiễm toan, rối loạn tiêu hóa.

- Tại chỗ:

- + Sung nóng.
- + Tạo giả mạc gây tắc như bạch hầu.
- + Gây dính như viêm ruột thừa.
- + Gây tắc các mạch máu như viêm nội tâm mạc.
- + Gây các hang hốc như lao phổi.

3.3. Nguyên tắc xử trí

Là phản ứng mang tính chất bảo vệ nên đa số các trường hợp viêm đều diễn biến tốt. Tuy vậy, nếu cơ thể có sức khỏe yếu hoặc yếu tố gây viêm mạnh hoặc viêm xảy ra ở những cơ quan trọng yếu như não, tim, gan thì có thể nguy hiểm đến tính mạng. Tất cả các biện pháp xử lý viêm như: chườm nóng, thuốc kháng viêm, kháng sinh... đều nhằm phát huy tính chất bảo vệ của viêm, hạn chế và loại trừ các mặt xấu có hại để viêm diễn biến theo chiều hướng tốt. Đồng thời phải tìm nguyên nhân gây viêm để giải quyết.

SINH LÝ BỆNH ĐIỀU HOÀ THÂN NHIỆT - SỐT

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. *Nêu được các nguyên nhân gây sốt.*
2. *Trình bày được một số trạng thái tăng thân nhiệt thường gặp trong thực tế.*
3. *Trình bày được ba giai đoạn của quá trình sốt.*
4. *Trình bày được các rối loạn chức phận chính của các cơ quan trong sốt.*
5. *Nêu được ý nghĩa tốt và xấu của sốt, nguyên tắc xử trí sốt.*

1. KHÁI NIỆM ĐIỀU HOÀ THÂN NHIỆT VÀ PHẢN ỨNG SỐT

1.1. Biến nhiệt và đẳng nhiệt

1.1.1. Biến nhiệt

Thân nhiệt của các động vật máu lạnh (cá, ếch, bò sát) không ổn định, luôn luôn phụ thuộc vào sự thay đổi của nhiệt độ môi trường: nhiệt độ của môi trường hạ thì thân nhiệt thấp, nhiệt độ của môi trường cao thì thân nhiệt của chúng cũng cao theo. Đó là các động vật biến nhiệt.

1.1.2. Đẳng nhiệt

Các động vật máu nóng (động vật có vú) có thân nhiệt ổn định, tương đối độc lập với nhiệt độ của môi trường. Chúng có khả năng duy trì thân nhiệt trong một giới hạn nhất định, dù nhiệt độ môi trường tăng cao 40 đến 50°C hoặc hạ xuống độ âm. Nhiệt độ cơ thể người: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,6$. Các động vật này thuộc loại đẳng nhiệt.

1.2. Cân bằng thân nhiệt

Trong cơ thể động vật, năng lượng không ngừng được tạo ra do chuyển hóa các chất, 50-60% năng lượng biến thành nhiệt ngay, phần còn lại được tích trữ dưới dạng ATP cung cấp cho các hoạt động sống của cơ thể để rồi cuối cùng cũng biến thành nhiệt thải ra môi trường. Chim và động vật có vú, nhờ có trung tâm điều hoà 2 quá trình: sản nhiệt và thải nhiệt nên thân nhiệt ổn định. Thân nhiệt ổn định là điều kiện cần thiết cho các phản ứng sinh học xảy ra và sự hoạt động của các mô, các cơ quan.

1.2.1. Sản nhiệt

Nhiệt lượng tạo ra trong cơ thể là do chuyển hóa các chất, thông qua các phản ứng oxy hóa. Hoạt động cơ bắp, hoạt động của các cơ quan (sự co bóp chu kỳ của ống tiêu hóa) cũng tạo ra nhiều nhiệt. Lúc nghỉ ngơi, gan là nơi sản nhiệt chính nhằm duy trì chuyển hóa cơ bản. Khi vận động (lao động chân tay, hoạt



động thể thao), nhất là lúc cần tạo nhiệt khẩn cấp thì sản nhiệt chủ yếu là do cơ (run cơ). Ở người trưởng thành, thyroxin đóng vai trò quan trọng trong tạo nhiệt, năng lượng tạo ra được chuyển thẳng thành nhiệt, không qua khâu tích lũy vào ATP. Noradrenalin cũng có vai trò trong tạo nhiệt, nhất là ở trẻ nhỏ.

1.2.2. *Thải nhiệt*

Sản nhiệt thực hiện theo cơ chế hóa học, thải nhiệt tiến hành theo cơ chế vật lý. Khi nhiệt độ của môi trường thấp hơn thân nhiệt, cơ thể thải nhiệt bằng cách truyền nhiệt và khuếch tán nhiệt. Truyền nhiệt cho các đồ vật xung quanh qua tiếp xúc, khuếch tán nhiệt vào môi trường. Khi nhiệt độ môi trường cao hơn thân nhiệt thì thải nhiệt bằng cách bốc nhiệt qua mồ hôi và hơi thở (1 gam nước khi bốc hơi mang đi 0,6 Kcalo nhiệt).

Để thân nhiệt ở mức sinh lý ổn định thì hai quá trình: sản nhiệt và thải nhiệt phải cân bằng nhau. Điều hoà cân bằng hai quá trình ấy là do trung tâm điều hoà nhiệt. Thân nhiệt sẽ tăng khi sản nhiệt > thải nhiệt, thân nhiệt giảm khi sản nhiệt < thải nhiệt.

1.3. Trung tâm điều hoà thân nhiệt

Vị trí: nằm ở trung não, 1/3 sau nhân xám, bao gồm hai trung tâm: trung tâm sản nhiệt và trung tâm thải nhiệt. Tuy đối lập nhau nhưng liên quan chặt chẽ với nhau để giữ thể cân bằng.

Vai trò: điều chỉnh cân bằng hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt để duy trì thân nhiệt ổn định.

1.4. Rối loạn cân bằng thân nhiệt

Rối loạn thân nhiệt là hậu quả của sự mất cân bằng giữa hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt, dẫn đến giảm thân nhiệt hoặc tăng thân nhiệt.

1.4.1. *Giảm thân nhiệt*

Là trạng thái thân nhiệt giảm xuống dưới mức nhiệt độ sinh lý, tỷ số sản nhiệt/ thải nhiệt < 1, cơ thể bị tê cóng, nhiễm lạnh.

- Giảm thân nhiệt sinh lý: động vật ngủ đông. Trong thời gian ngủ đông, mọi hoạt động giảm, do đó chuyển hóa giảm, nhu cầu oxy giảm, phản ứng của cơ thể trước các kích thích giảm, khả năng chịu đựng lại tăng. Ưu việt của ngủ đông là khi tỉnh dậy, không bị một tổn thương thực thể nào. Thân nhiệt của người cao tuổi hơi thấp hơn người trưởng thành khỏe mạnh là do chuyển hóa thấp.
- Giảm thân nhiệt trong một số bệnh lý: do giảm chuyển hóa như xơ gan, suy dinh dưỡng, đói, sốc... Do mất nhiệt như ngâm nước quá lâu, ngồi nơi gió lùa.. cơ thể bị nhiễm lạnh. Mức độ giảm thân nhiệt phụ thuộc vào thời gian bị tác động, tốc độ gió, trạng thái cơ thể.
- Giảm thân nhiệt nhân tạo: lợi dụng những ưu điểm của sinh lý ngủ đông, người ta chủ động hạ thân nhiệt để điều trị: sản giật, uốn ván, sốt cao,

viêm não, hạ thân nhiệt trong một số phẫu thuật lớn (tim, não). Phản ứng của cơ thể khi giảm thân nhiệt là hưng phấn thần kinh giao cảm và nội tiết làm co mạch ngoại vi (giảm thải nhiệt), tăng trương lực cơ (run, rùng mình), tăng chuyển hóa (tăng sản nhiệt) để nâng thân nhiệt lên. Nếu không can thiệp mà để tình trạng trên tiếp diễn thì cơ thể không thích ứng được, dần dần rơi vào tình trạng suy sụp, hô hấp và tuần hoàn sẽ rối loạn.

1.4.2. Tăng thân nhiệt: là tình trạng tăng tích lũy nhiệt, có thể do:

- Tăng quá trình sản nhiệt: tăng chuyển hóa như bệnh Basedow.
- Giảm thải nhiệt: khi nhiệt độ môi trường quá cao: say nóng, say nắng.
- Phối hợp: vừa tăng sản nhiệt vừa giảm thải nhiệt (người lao động trong hầm lò, cầu đường). Trong cả 3 trường hợp này, cơ thể bị động tăng thân nhiệt.

Say nóng: thân nhiệt tăng lên rất nhanh gặp ở một số trường hợp làm việc trong mùa hè nóng bức, độ ẩm cao, ít thông gió thoáng khí. Nạn nhân hốt hoảng, thân nhiệt tăng, rối loạn các chức phận: thở nhanh nông, mạch nhanh, co giật, hôn mê, có thể chết trong vài giờ trong tình trạng nhiễm toan, nhiễm độc và trụy tim mạch.

Say nắng: Là tình trạng tăng thân nhiệt cấp diễn do tác dụng trực tiếp của tia nắng mặt trời lên gáy và đỉnh đầu. Do các tế bào ở trung não nhạy cảm với nhiệt nên dễ bị kích thích mạnh, thoát đầu tăng phản xạ thải nhiệt (giãn mạch, toát mồ hôi), sau đó có cảm giác mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn, ù tai, hoa mắt, vã mồ hôi, tim đập nhanh, hô hấp tăng. Nếu kịp thời cứu chữa, đưa nạn nhân vào nơi thoáng mát thì các rối loạn sẽ hết, nạn nhân nhanh chóng được bình phục. Nếu cứ tiếp tục bị nắng chiếu thì thân nhiệt tiếp tục tăng, các rối loạn càng trầm trọng hơn có thể nguy hiểm đến tính mạng.

2. SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH SỐT

2.1. Định nghĩa

Sốt là trạng thái tăng thân nhiệt do trung tâm điều hoà nhiệt bị rối loạn bởi các tác nhân gây sốt.

Sốt: cơ thể chủ động tăng thân nhiệt, sốt xảy ra ở cả 4 mùa.

2.2. Nguyên nhân gây sốt

Người ta chia nguyên nhân gây sốt ra làm hai loại chính:

2.2.1. Do nhiễm khuẩn

Nhiễm khuẩn là nguyên nhân phổ biến nhất. Phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn đều gây sốt: sốt nhiễm khuẩn.

Các chất chiết từ vỏ vi khuẩn như polysaccharid, lipopolysaccharid, ví dụ: chất pyrexin của vỏ salmonella abortus equi với lượng rất nhỏ 0,003 µg cho 1kg cơ thểỏ đã gây sốt rất mạnh và kéo dài hàng giờ.



Độc tố vi khuẩn có thể tác dụng trực tiếp và gây rối loạn trung tâm điều hoà nhiệt.

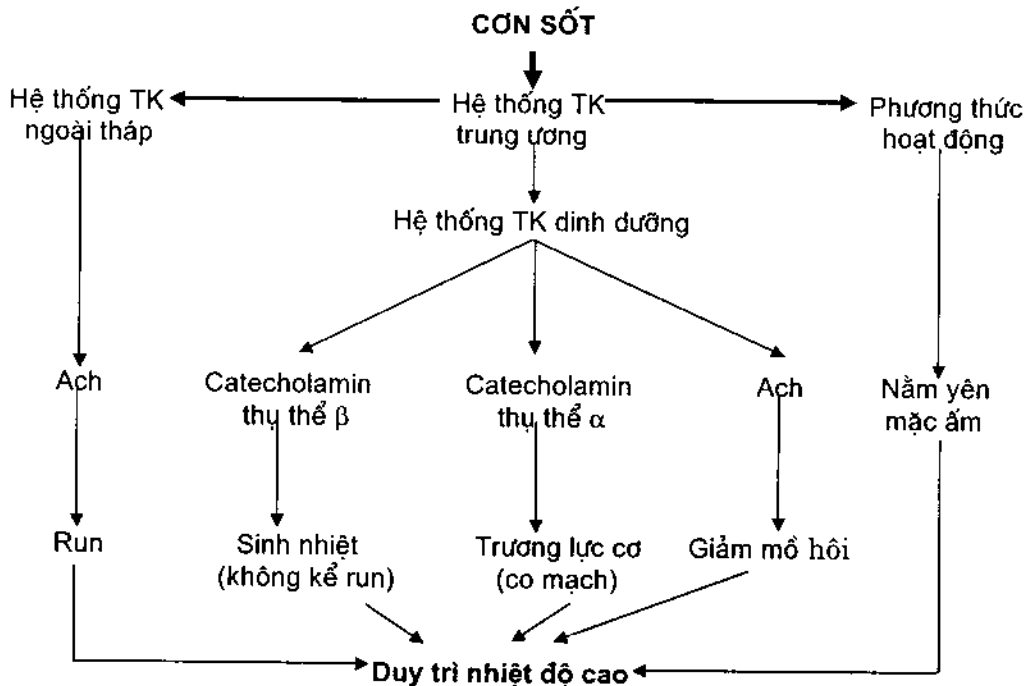
Ngoài hai thành phần chính gây sốt trên thì bản thân vi khuẩn, các sản phẩm khác của vi khuẩn cũng như các sản phẩm phân huỷ của các tế bào cơ thể chủ (bạch cầu, tế bào mô bị tổn thương) giải phóng ra (các cytokin: IL-1, IL-6, TNF..) tác dụng lên phần trước của trung tâm điều hoà nhiệt, hình thành prostaglandin E_2 làm tăng sản nhiệt giảm thải nhiệt dẫn đến sốt. Tuy nhiên có một số trường hợp nhiễm khuẩn nhưng không sốt như: giang mai, lỵ amip, thậm chí còn giảm thân nhiệt như bệnh tả.

2.2.2. Không do nhiễm khuẩn

- Do protid lạ: protid lạ đưa từ ngoài vào (truyền đạm, thực phẩm). Protid nội sinh do tổn thương các tế bào, các mô trong các trường hợp hoại tử (viêm, bỏng, gãy xương, chấn thương, dung huyết, u ác tính...).
- Do muối: tiêm dung dịch muối, nhất là muối ưu trương.
- Do thuốc: một số thuốc có tác dụng kích thích sản nhiệt như thyroxin, giảm thải nhiệt như adrenalin.
- Do thần kinh: sốt gặp trong một số bệnh lý thần kinh: u não, chảy máu não, loạn thần.

2.3. Các giai đoạn của quá trình sốt

Có thể chia quá trình sốt làm ba giai đoạn: sốt tăng, sốt đứng, sốt lui. Trong từng giai đoạn có sự thay đổi sản nhiệt và thải nhiệt nhưng diễn biến kế tiếp nhau tạo thành cơn sốt đặc trưng cho từng bệnh.



Sơ đồ 1. Duy trì thân nhiệt khi sốt

2.3.1. Giai đoạn sốt tăng

- Trong giai đoạn này sản nhiệt tăng, thải nhiệt giảm làm mất cân bằng của 2 quá trình: $SN/TN > 1$.
- Biểu hiện lâm sàng của phản ứng tăng sản nhiệt là: run rẩy, rung cơ, sờ gai ốc. Phản ứng giảm thải nhiệt: co mạch dưới da, giảm tiết mồ hôi. Do co mạch ngoại vi dồn máu về nội tạng nên giai đoạn này có tăng nhẹ huyết áp, tăng áp lực lọc cầu thận làm tăng lượng nước tiểu.

2.3.2. Giai đoạn sốt đứng

- Sản nhiệt không tăng lên nữa, thải nhiệt bắt đầu tăng dần lên làm cho hai quá trình cân bằng nhau ở mức cao: $SN/TN = 1$.
- Biểu hiện lâm sàng: nhiệt độ ngoại vi tăng, giãn mạch làm cho da trở nên hồng hào, hô hấp tăng, bệnh nhân chưa có tăng bài tiết mồ hôi (xem sơ đồ duy trì thân nhiệt khi sốt). Lúc này có thể tạo điều kiện tăng thải nhiệt cho người bệnh: chườm khăn ướt, chườm lạnh, cho thuốc hạ nhiệt.

2.3.3. Giai đoạn sốt lui

- Sản nhiệt bị ức chế và giảm dần, thải nhiệt tăng lên làm cho $SN/TN < 1$, thân nhiệt giảm và trở về mức sinh lý ổn định.
- Biểu hiện lâm sàng: ra mồ hôi nhiều, giãn mạch ngoại vi, đái nhiều. Để phòng giảm thân nhiệt đột ngột, mất nước, truy tìm mạch.

2.4. Cơ chế gây sốt và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sốt

2.4.1. Cơ chế gây sốt: rối loạn trung tâm điều hoà nhiệt.

- Sau 10 phút tiêm chất gây sốt vào trung não người ta thấy chức phận điều hoà nhiệt thay đổi và sốt xuất hiện sau 1 giờ. Trung tâm hưng phấn mạnh cả trước và trong khi nhiệt độ tăng, kéo dài đến giai đoạn sốt đứng, sau đó giảm dần cho đến khi thân nhiệt về bình thường.
- Giai đoạn đầu của sốt, tăng sản nhiệt và giảm thải nhiệt để nâng nhiệt độ. Tại thời điểm này, tính nhạy cảm của trung tâm đối với nóng giảm xuống, ngược lại đối với lạnh lại tăng lên. Nhiệt độ của máu lúc này tỏ ra "quá lạnh" đối với trung tâm nên tăng sản nhiệt, hạn chế thải nhiệt làm thân nhiệt tăng.
- Giai đoạn sốt đứng, khi nhiệt độ tăng cao đến một mức nào đó thì ức chế tính cảm thụ lạnh, sản nhiệt giảm, thải nhiệt bắt đầu tăng, hai quá trình này cân bằng nhau ở mức cao.
- Giai đoạn sốt lui, chất gây sốt hết tác dụng, thân nhiệt ở giai đoạn sốt đứng "quá nóng" đối với trung tâm nên tăng cường thải nhiệt (giãn mạch, tăng tiết mồ hôi, tăng bài niệu..) nhằm giảm thân nhiệt về mức bình thường.



2.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sốt

Bộ phận nhận cảm: chất gây sốt có thể theo đường tuần hoàn trực tiếp tác dụng lên trung tâm điều hoà nhiệt, có thể tác động lên các bộ phận nhận cảm của cơ thể và truyền tín hiệu qua thần kinh hướng tâm lên não làm rối loạn cân bằng hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt. Tùy theo hoạt tính, hàm lượng chất gây sốt và cơ quan nhận cảm mà thời gian xuất hiện ở máu của chất gây sốt, thời gian xuất hiện cơn sốt, cường độ sốt khác nhau. Thực nghiệm tiêm cùng một loại và cùng một liều lượng chất gây sốt vào 3 vị trí khác nhau cho thỏ thì thu được các kết quả khác nhau (bảng).

Bảng. Mối liên quan giữa vị trí tiêm chất gây sốt, thời gian xuất hiện và cường độ sốt

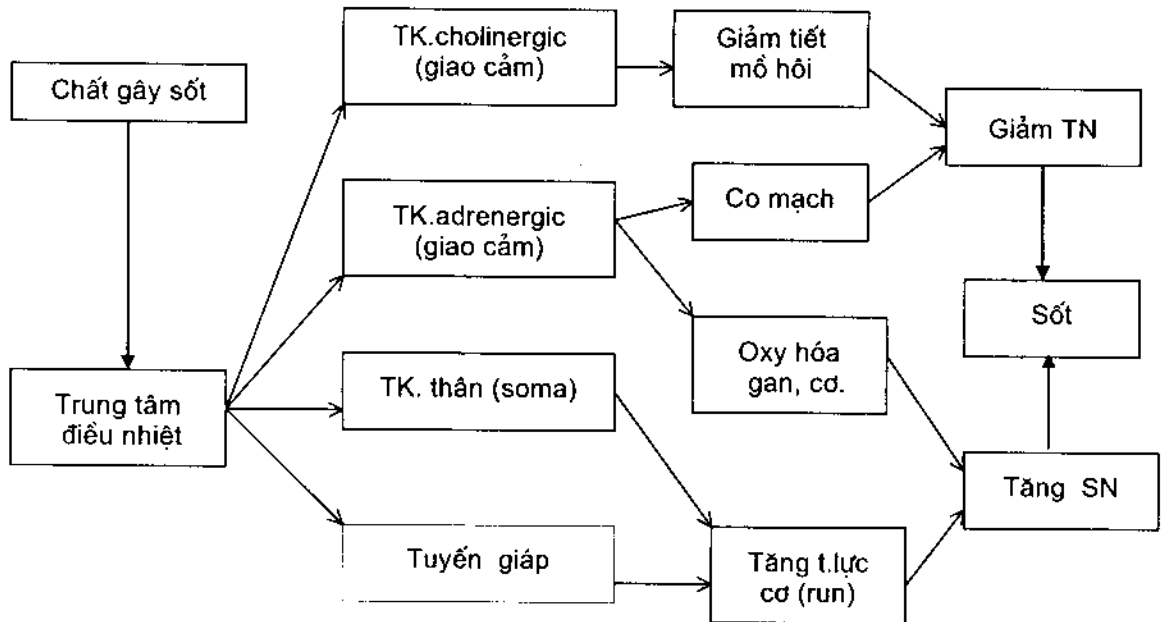
Nơi tiêm	Th.gian chất gây sốt xuất hiện trong máu	Th. gian xuất hiện cơn sốt	Cường độ sốt
Dưới da	Trung bình	Trung bình	+
Thận	Sớm nhất	Chậm nhất	+
Khớp	Chậm nhất	Sớm nhất	+++

Bảng trên cho thấy: thời gian chất gây sốt có trong máu, thời gian xuất hiện sốt, cường độ cơn sốt khác nhau tùy theo vị trí tác động của chất gây sốt. Khi tiêm chất gây sốt vào khớp, thời gian xuất hiện chất gây sốt ở máu chậm nhất nhưng sốt lại xuất hiện sớm nhất và có cường độ mạnh nhất, ngược lại khi tiêm vào thận: chất gây sốt xuất hiện sớm trong máu nhưng cơn sốt xuất hiện muộn và nhẹ. Như vậy bộ phận cảm thụ cũng đóng vai trò khá quan trọng đến diễn biến cơn sốt.

Đường dẫn truyền xung động: thực nghiệm cắt hoặc phong bế dây thần kinh đùi bằng novocain, sau đó tiêm chất gây sốt vào chân đó thì thời gian xuất hiện sốt chậm và cường độ sốt nhẹ hơn so với khi tiêm vào chân bình thường.

Vai trò của vỏ não: vỏ não có vai trò quan trọng trong điều hoà thân nhiệt bởi chức năng điều hoà, kiểm soát hoạt động các trung tâm dưới vỏ trong đó có trung tâm điều hoà nhiệt. Thực nghiệm cắt bỏ vỏ não thì con vật dễ bị nhiễm nóng hoặc nhiễm lạnh. Trước khi gây sốt cho 3 thỏ có cùng độ tuổi, cùng cân nặng, một con được tiêm cafein, một con uống bromua, một con để bình thường: con tiêm cafein (hưng phấn) sốt mạnh nhất, con uống bromua (ức chế) sốt nhẹ nhất. Như vậy trạng thái thần kinh hưng phấn sẽ bị sốt cao hơn trạng thái ức chế. Trẻ nhỏ do hệ thống thần kinh chưa hoàn chỉnh nên phản ứng sốt mạnh dễ bị co giật, hôn mê, người già sốt không cao ngay cả khi bị nhiễm khuẩn nặng.

Vai trò nội tiết: vai trò của các nội tiết tố trong phản ứng sốt chưa rõ nhưng khi cắt bỏ tuyến giáp thì phản ứng sốt giảm, khi tiêm adrenalin, noradrenalin thì phản ứng sốt tăng. Prostaglandin và các acid béo không no cũng có thể làm rối loạn trung tâm điều hoà nhiệt, gây sốt.



Sơ đồ 2. Cơ chế tăng thân nhiệt trong sốt

2.5. Ảnh hưởng của sốt

2.5.1. Rối loạn chuyển hóa

- Rối loạn chuyển hóa năng lượng: Do nhu cầu tăng thân nhiệt nên chuyển hóa năng lượng tăng rõ rệt (nhiệt độ tăng lên 1°C thì chuyển hóa tăng 3,3%). Tăng chuyển hóa năng lượng mạnh nhất ở giai đoạn đầu và giảm dần ở các giai đoạn sau của sốt.
- Rối loạn chuyển hóa glucid: tăng giáng hóa glucid nên glycogen dự trữ giảm, glucose máu tăng, có thể có đường niệu, tăng acid lactic trong máu. Bổ sung glucid cho bệnh nhân sốt là cần thiết để cung cấp năng lượng và giảm giáng hóa protid, lipid.
- Rối loạn chuyển hóa lipid: Tăng giáng hóa lipid làm lượng lipid dự trữ ở các mô giảm, lipid máu tăng, có thể xuất hiện thể xêrôn trong máu..
- Rối loạn chuyển hóa protid: rối loạn chuyển hóa G, L làm cho chuyển hóa protid cũng bị rối loạn. Cơ thể phải sử dụng nguồn protid của bản thân để bù đắp năng lượng thay cho glucid, lipid, cũng như để cung cấp nguyên liệu tổng hợp kháng thể, enzym.. cho nên protid chung giảm (tự thực), protid máu giảm. Do vậy cần tăng lượng protid, các vitamin, thức ăn dễ tiêu cho bệnh nhân sốt.
- Rối loạn chuyển hóa nước muối, kiềm toan: khi nhiệt độ tăng, kích thích tăng tiết ADH của hậu yên, aldosteron của thượng thận, do đó giữ nước, giữ muối, bệnh nhân đái ít. Giai đoạn sốt lui, tăng bài tiết mồ hôi, tăng bài tiết nước tiểu để thải nhiệt và thải các sản phẩm chuyển hóa của quá trình sốt (đái giải thoát). Rối loạn chuyển hóa các chất nhất là glucid làm tích nhiều acid gây tình trạng nhiễm toan.



2.5.2. Rối loạn chức phận các cơ quan trong sốt

- *Chức phận thần kinh*: giai đoạn đầu của sốt, thần kinh ở trạng thái hưng phấn, giai đoạn sau bị ức chế. Bệnh nhân thường bị nhức đầu, đau mình mẩy, chóng mặt (gặp trong sốt do cúm, thương hàn, viêm não..), có thể bị co giật hoặc mê sảng (gặp trong sốt phát ban, sốt do xoắn khuẩn, sốt ở trẻ nhỏ). Mức độ rối loạn thần kinh phụ thuộc vào trạng thái của người bệnh, vào bản chất của tác nhân gây sốt, vào các sản phẩm tạo ra trong quá trình sốt.
- *Chức phận tiêu hóa*: các rối loạn chức phận tiêu hóa thường đến sớm: đắng miệng, chán ăn, đầy bụng, lưỡi trắng, giảm hấp thu.. do giảm tiết các dịch tiêu hóa (dịch dạ dày, dịch ruột, dịch mật, dịch tụy), do tăng lên men ở ruột, giảm nhu động của ruột.
- *Chức phận tuần hoàn*: nhịp tim nhanh, lưu lượng tuần hoàn tăng (nhiệt độ tăng lên 1°C thì tim tăng 8-10 nhịp/phút). Tăng nhịp tim trong sốt phụ thuộc vào cường độ cơn sốt, loại vi khuẩn và độc tố vi khuẩn. Một số trường hợp sốt, tăng nhiệt độ không tỷ lệ thuận với tăng nhịp tim (viêm não có nhiệt độ cao nhưng mạch chậm, thương hàn có mạch nhanh nhưng sốt nhẹ). Giai đoạn sốt lui, giãn mạch ngoại vi, huyết áp giảm.
- *Chức phận hô hấp*: tần số, biên độ hô hấp thay đổi cùng với sự thay đổi tuần hoàn nhằm đáp ứng nhu cầu oxy và tham gia điều hoà thân nhiệt trong sốt.
- *Chức phận tiết niệu*: giai đoạn đầu của sốt, tăng bài tiết nước tiểu (do co mạch ngoại biên làm tăng lượng máu qua thận), giai đoạn sốt dừng: lượng nước tiểu giảm, đặc biệt giai đoạn sốt lui thì lượng nước tiểu tăng lên do nhu cầu thải nhiệt và đào thải các sản phẩm chuyển hóa.
- *Chức phận nội tiết*: thay đổi một số nội tiết tố có vai trò bệnh sinh trong sốt như: thyroxin của tuyến giáp, ADH của tuyến yên, adrenalin, corticoid... của thượng thận..
- *Chức phận gan*: gan tăng chức phận tổng hợp protein (kháng thể, bổ thể, enzym), tăng chức phận chống độc, tăng khả năng tạo urê, tăng chuyển hóa năng lượng..
- *Chức phận miễn dịch*: hệ thống miễn dịch được hoạt hóa, tăng số lượng bạch cầu, tăng khả năng thực bào của bạch cầu, tăng kháng thể, bổ thể.

2.6. Ý nghĩa của sốt

2.6.1. Mặt tốt của sốt

Sốt là phản ứng bảo vệ của cơ thể: sốt có tác dụng tốt đến quá trình diễn biến của nhiễm khuẩn, *tăng bạch cầu, tăng khả năng thực bào, tăng kháng thể, bổ thể, tăng khả năng chống độc của gan, tăng chuyển hóa.*

Thực nghiệm gây sốt cho thỏ rồi miễn cảm cho nó bằng một kháng nguyên thì lượng kháng thể được tạo ra cao hơn nhiều so với thỏ không gây sốt. Ở nhiệt độ 40° vi khuẩn lao nhạy cảm với streptomycin hơn ở nhiệt độ 37° .

Trên lâm sàng, bệnh nhân bị xoắn khuẩn khi nhiệt độ tăng cao thì không phát hiện được xoắn khuẩn ở trong máu. Người già bị viêm phổi thường có sốt nhẹ.

2.6.2. Mặt xấu của sốt

Sốt cao kéo dài gây rối loạn chuyển hóa, rối loạn chức phận nhiều cơ quan dẫn đến suy kiệt, nhiễm độc, giảm khả năng đề kháng của cơ thể. Trẻ nhỏ khi sốt cao hay bị co giật, hôn mê.

Vì vậy, cần tôn trọng phản ứng sốt, theo dõi diễn biến cơn sốt, không vội vàng dùng các thuốc thoái nhiệt, nên để bệnh nhân nơi thoáng mát, có thể đắp khăn ướt ở giai đoạn sốt đứng. Cần tìm nguyên nhân gây sốt trên từng người bệnh để giải quyết. Cho thuốc hạ nhiệt, kháng sinh khi sốt cao, sốt kéo dài gây biến chứng. Để phòng hạ nhiệt đột ngột, truy tìm mạch. Chú ý chế độ dinh dưỡng cho người bệnh: tăng khẩu phần đạm, ăn chất dễ tiêu, bổ sung thêm các vitamin B, C...



SINH LÝ BỆNH TẠO MÁU

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày được cách xếp loại thiếu máu, cơ chế và đặc điểm của mỗi loại.
2. Trình bày nguyên nhân, đặc điểm thiếu máu do chảy máu, do tan máu, do thiếu sắt.
3. Nêu được những biện pháp thích nghi của cơ thể khi thiếu máu.
4. Trình bày được những cơ chế tăng, giảm các loại bạch cầu ở máu.

Máu là một tổ chức lỏng lưu thông trong hệ thống tuần hoàn và liên hệ mật thiết với mọi tổ chức khác trong cơ thể. Các bệnh lý toàn thân thường ảnh hưởng đến quá trình tạo máu, ngược lại những quá trình bệnh lý của tổ chức tạo máu lại làm rối loạn chức phận các cơ quan khác của cơ thể. Rối loạn cấu tạo máu gồm: Rối loạn cấu tạo các thành phần hữu hình (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và các thành phần của huyết tương. Ở đây chỉ trình bày rối loạn cấu tạo hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

1. RỐI LOẠN CẤU TẠO HỒNG CẦU

1.1. Tổ chức hồng cầu

1.1.1. Nguồn gốc

Hồng cầu được sản xuất ở tủy xương. Quá trình trưởng thành của hồng cầu diễn ra từ nguyên mô bào máu → nguyên bào máu → nguyên hồng cầu ưa acid → hồng cầu lưới → hồng cầu trưởng thành được lưu chuyển trong tuần hoàn để thực hiện các chức năng của chúng. Số lượng hồng cầu trung bình 4,5 - 5,0 Tera/l. Hồng cầu lưới là những hồng cầu thể trung gian giữa non và trưởng thành, bình thường trong máu ngoại vi có từ 0,5% - 1,5%, hồng cầu lưới tăng chứng tỏ tổ chức hồng cầu tăng sinh

1.1.2. Chức năng của hồng cầu

Vận chuyển oxy từ phổi đến các tế bào nhờ sự liên kết của hemoglobin với oxy. Vì vậy bệnh lý của cơ quan hô hấp có mối liên quan chặt chẽ với chức năng của hồng cầu.

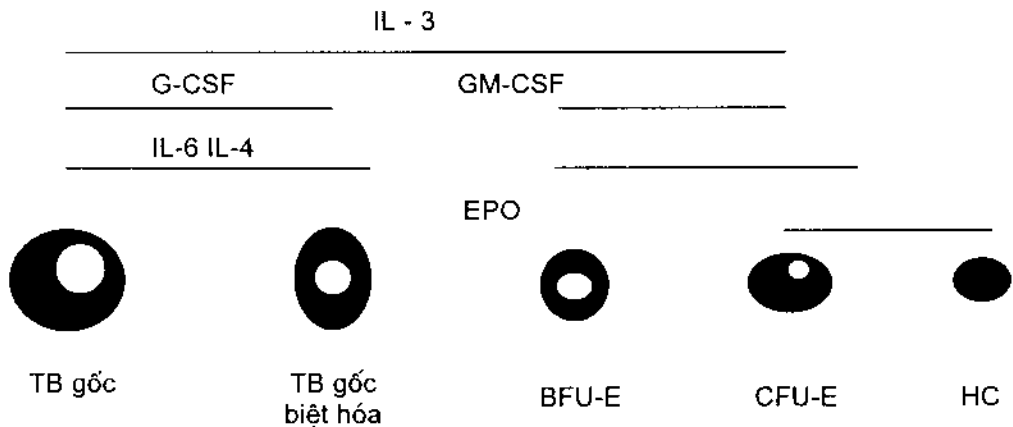
1.1.3. Đời sống của hồng cầu

Hồng cầu trưởng thành trong máu ngoại vi có đời sống từ 100 - 120 ngày. Trung bình mỗi ngày cơ thể huỷ một thể tích máu khoảng 40 ml tại hệ nội mạc võng mô (gan, lách, tủy xương). Hemoglobin sẽ kết hợp với haptoglobin (α_2 globulin) đưa đến tủy xương để tạo hồng cầu mới, hoặc bị thoái hóa hình thành bilirubin, sắt giải phóng và được tủy xương tái sử dụng. Số lượng hồng cầu luôn

giữ ở giới hạn bình thường nhờ có quá trình cân bằng giữa sinh và huỷ hồng cầu. Rối loạn cân bằng trên sẽ dẫn đến các bệnh lý tăng sinh hồng cầu (ít gặp) và giảm sinh hồng cầu (thiếu máu).

1.1.4. Các yếu tố tác động lên quá trình biệt hóa dòng hồng cầu

BFU-E biệt hóa thành CFU-E phụ thuộc vào IL-3, GM-CSF và IL-4. Sau đó dưới tác dụng của erythropoietin CFU-E biệt hóa thành hồng cầu lưới



Hình 1. Các yếu tố tác động lên quá trình biệt hóa dòng hồng cầu
(Theo Bagby G.C and Segal G.M 1995)

1.2. Thiếu máu

1.2.1. Định nghĩa

Thiếu máu là tình trạng máu bị giảm số lượng hồng cầu và hemoglobin do quá trình huỷ mạnh hơn quá trình sinh hoặc quá trình huỷ bình thường và quá trình sinh giảm hoặc phối hợp cả hai.

1.2.2. Xếp loại thiếu máu và cơ chế bệnh sinh

1.2.2.1. Thiếu máu do chảy máu ra ngoài lòng mạch: có hai hình thái

- Thiếu máu do mất máu cấp tính: là tình trạng mất máu ra ngoài lòng mạch sau đẻ, phẫu thuật, bị thương... Mức độ mất máu phụ thuộc vào tình trạng tổn thương và thời gian mất máu. Cơ thể thích nghi khi mất máu cấp bằng cách co mạch, tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của tim, phân bố lại máu và tăng hô hấp. Nhưng nếu mất máu nhiều (30 - 40% thể tích máu) thì cơ thể không thích nghi nổi và sẽ lâm vào tình trạng sốc.
- Thiếu máu do mất máu mạn tính: là tình trạng mất máu từ từ, từng ít một trong một thời gian dài như hạ trĩ, giun móc, rong kinh, chảy máu cam... Cơ thể thích nghi bằng cách tuỷ xương tăng sinh hồng cầu và tạo nên cân bằng ở mức thấp hơn giữa quá trình mất máu vẫn tiếp tục và quá trình tăng sinh hồng cầu của tuỷ xương.



Đặc điểm của thiếu máu do mất máu ra ngoài là:

- + Sắt trong huyết thanh giảm vì sắt bị mất ra ngoài.
- + Thiếu máu nhược sắc: chỉ số nhiễm sắc < 1.
- + Tuỷ xương tăng sinh nhiều nguyên hồng cầu, đặc biệt nguyên hồng cầu ưa bazơ vì thiếu sắt để tạo hemoglobin ở nguyên hồng cầu đa sắc và các giai đoạn sau.
- + Máu ngoại vi nhiều hồng cầu non, hồng cầu lưới, hồng cầu nhạt màu và đa cỡ khổ.

1.2.2.2. Thiếu máu do tan máu

Là tình trạng hồng cầu bị vỡ trong lòng mạch sớm hơn đời sống bình thường do bệnh lý của bản thân hồng cầu hoặc có chất làm vỡ hồng cầu trong huyết tương.

• Do bệnh lý của bản thân hồng cầu

- Rối loạn cấu tạo hồng cầu: bệnh hồng cầu hình cầu di truyền : là loại bệnh do tổn thương màng hồng cầu gây thiếu chất spectrin ở khung tế bào hồng cầu. Hậu quả là hồng cầu dễ bị giữ lại ở tuỷ lách, đời sống hồng cầu bị rút ngắn.
- Rối loạn enzym của hồng cầu: thiếu enzym G6PD (glucose 6 phosphat dehydrogenase) và enzym puruvat kinase, bệnh di truyền lặn liên quan đến giới tính nam. Bề ngoài bình thường nhưng khi uống hoặc tiêm một số thuốc (Sulfamid, quinin, vitamin K, vitamin C...) thì bị cơn vỡ hồng cầu. Cơ chế là do các thuốc trên khử glutathion oxy hóa khó hơn để thành glutathion khử để bảo vệ globin và protein cấu trúc hồng cầu.
- Rối loạn gen điều hoà tổng hợp các polypeptid của hemoglobin: bệnh thalassemia: do rối loạn gen điều hoà sự tổng hợp các peptid của hemoglobin. Bệnh được phát hiện đầu tiên ở Địa Trung Hải, hiện nay gặp ở nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam.

Trong thời kỳ phôi, huyết sắc tố gồm hai chuỗi polypeptid: $\alpha_2\gamma_2 \rightarrow \text{HbF}$. Khi ra đời gen điều hoà tổng hợp polypeptid γ bị ức chế, gen tổng hợp β được giải phóng nên huyết sắc tố của người trưởng thành: $\alpha_2\beta_2 \rightarrow \text{HbA}$. Sau khi ra đời nếu vẫn giữ huyết sắc tố F tức là bệnh Thalassemia.

- Rối loạn gen cấu trúc hemoglobin: do rối loạn gen cấu trúc nên một acid amin bị thay thế bởi acid amin khác trong chuỗi polypeptid và sẽ tạo nên hemoglobin bất thường: bệnh hồng cầu lưới liềm (HbS) do chuỗi β của HbA ở vị trí số 6 (acid amin glutamin) bị thay thế bởi acid amin khác là valin. Bộ ba mã cho acid amin glutamin là GAA nay bị thay bằng GUA.
- #### • Vỡ hồng cầu do nguyên nhân bên ngoài hồng cầu
- Kháng thể chống hồng cầu từ ngoài đưa vào, gặp trong các trường hợp:
 - + Tan máu do truyền máu nhầm loại.
 - + Tan máu do khác nhóm máu ABO giữa mẹ và con, loại tan máu này thường nhẹ. Thường gặp ở những người mẹ nhóm máu O mà có con nhóm

máu A hoặc B. Khi hiệu giá kháng thể chống A và B của mẹ cao làm ngưng kết máu nhóm A hoặc B ở con.

- + Tan máu do truyền nhóm máu "O nguy hiểm". Nhóm máu O là nhóm máu cho phổ thông, nhưng nhiều trường hợp truyền máu nhóm O cho những người nhóm A, B hay AB có thể gây tai biến. Cơ chế là do người có nhóm máu "O nguy hiểm" bị mẫn cảm bởi tiêm vacxin hoặc ăn uống những chất có kháng nguyên A hoặc B làm cho kháng thể chống A và B tăng hiệu giá ngưng kết gây tai biến ngưng kết hồng cầu người nhận.
- + Tan máu do yếu tố Rh: người mẹ Rh(-), con Rh(+) (do di truyền từ bố) hồng cầu của con sẽ qua mẹ khi chuyển dạ sẽ kích thích cơ thể mẹ sinh ra kháng thể. Những lần sinh thứ hai trở đi kháng thể mẹ qua nhau thai vào máu thai kết hợp với hồng cầu Rh(+) của bào thai gây sảy thai hoặc thai chết lưu hoặc gây vàng da do tan máu ở trẻ sơ sinh.
- Kháng thể chống hồng cầu do cơ thể tự sinh ra (tan máu tự miễn):
 - + Kháng thể ấm: kháng thể này thường là IgG và đặc hiệu với kháng nguyên Rh. Phản ứng giữa kháng thể và tự kháng nguyên hồng cầu xảy ra ở nhiệt độ 37°C, gây tan máu khi có hoặc ngay cả khi không có cố định bổ thể. Phần lớn các trường hợp thiếu máu do tự kháng thể ấm có kết hợp với các bệnh khác như lymphoma, leucose và lupus ban đỏ hệ thống. Điều trị bằng cách dùng corticoid, cắt lách hoặc thuốc ức chế miễn dịch.
 - + Kháng thể lạnh: kháng thể này thường là IgM. Một số bệnh nhiễm khuẩn như viêm phổi do mycoplasma và nhiễm khuẩn có tăng bạch cầu đơn nhân làm tăng sản xuất tự kháng thể lạnh. Giữ ấm là phương cách điều trị tốt nhất và có thể dùng thuốc ức chế miễn dịch.
- Do các chất độc có trong máu gây vỡ hồng cầu, chất độc từ ngoài vào như phenol, chì, asen, thuốc (quinin, sulfamid...) thảo mộc (nấm độc, dầu thầu dầu...), động vật, (nọc rắn).
- Do ký sinh trùng (sốt rét), vi khuẩn (liên cầu, tụ cầu, phế cầu), vi khuẩn kỵ khí, virus (cúm, ...).
- Do yếu tố vật lý: bỏng nặng, truyền dung dịch nhược trương, đông máu rải rác trong lòng mạch...

Đặc điểm của thiếu máu tan máu:

- + Thiếu máu đẳng sắc do không mất sắt ra ngoài.
- + Tủy xương tăng sinh: nhiều hồng cầu lưới, nhiều hồng cầu đa sắc và ưa acid.
- + Hemoglobin niệu, có thể gây tắc ống thận bởi trụ hematin.
- + Bilirubin tự do trong máu tăng.
- + Da vàng nhẹ, phân sẫm màu và nước tiểu vàng.
- + Sắt trong máu tăng.



1.2.2.3. Thiếu máu do rối loạn chức phận tạo máu

_ Thiếu các nguyên liệu cần cho quá trình tạo máu:

+ Thiếu sắt: thiếu máu do thiếu sắt còn được gọi là thiếu máu dinh dưỡng. Có 30% dân số thế giới (chủ yếu là phụ nữ và trẻ em của các nước đang phát triển) bị thiếu máu do thiếu sắt. Ở Việt Nam: 41 - 49% phụ nữ có thai bị thiếu máu, 40 - 50% trẻ em trước tuổi đi học bị thiếu máu (chủ yếu do thiếu sắt).

Nguyên nhân thiếu sắt: do cung cấp không đủ (trẻ bú quá lâu không ăn dặm), do mắc các bệnh đường tiêu hóa làm cho không hấp thụ được, do rối loạn chuyển hóa sắt (thiếu năng gan, nhiễm khuẩn...), do nhu cầu tăng (chửa, đẻ...) và do chảy máu ra ngoài.

Đặc điểm của thiếu máu do thiếu sắt như đặc điểm của thiếu máu do mất máu mạn tính.

Hậu quả thiếu máu do thiếu sắt, tế bào thiếu oxy, rối loạn oxy hóa tế bào dẫn đến giảm khả năng hoạt động của các cơ quan, giảm sút sức khỏe. Đối với phụ nữ có thai thiếu máu do thiếu sắt là một đe dọa sản khoa: hay bị đẻ non, chảy máu sau đẻ, thai nhi thiếu cân nặng... Một trong các biện pháp phòng bệnh có hiệu quả là uống bổ sung thêm viên sắt.

+ Thiếu protid: protid là thành phần quan trọng tham gia vào cấu tạo hồng cầu (màng, bào tương, hemoglobin...). Thiếu protein hoặc thiếu một số acid amin như tryptophan, lysin, methionin, glyxin sẽ gây thiếu máu.

+ Thiếu vitamin: vitamin C cần cho hấp thu sắt, vitamin B₂, B₆ tham gia tổng hợp hemoglobin, vitamin B₁₂ và acid folic tham gia tổng hợp acid nucleic.

Nguyên nhân gây thiếu các vitamin : cắt dạ dày toàn phần hay một phần (khu vực tiết nhầy của dạ dày, chất cần cho việc bao bọc vitamin B₁₂ trong quá trình hấp thu), các bệnh đường ruột, cắt đoạn ruột, tự kháng thể chống các tế bào tiết nhầy, do dùng một số thuốc chống ung thư, chống sốt rét...

- Thiếu máu do tuỷ xương:

Thiếu máu này thường gặp trong các trường hợp cốt hóa tuỷ xương, di căn u ác tính, suy tuỷ xương do ngộ độc thuốc hoặc hóa chất, thiếu erythropoietin (hormon kích thích sản xuất hồng cầu).

1.3. Những hoạt động thích nghi của cơ thể khi thiếu máu

1.3.1. Tăng cường hô hấp

Trung tâm hô hấp bị kích thích do cơ thể thiếu O₂ bởi tình trạng thiếu: tăng tần số và biên độ hô hấp để lấy thêm O₂.

1.3.2. Tăng lưu lượng tuần hoàn

Do tăng nhịp tim và tăng sức bóp của tim, huy động máu dự trữ ở gan và lách vào vòng tuần hoàn, phân bố lại máu ưu tiên máu cho các cơ quan quan trọng như tim, não.

1.3.3. Tăng tận dụng oxy ở tổ chức

Chỉ số sử dụng oxy chung là 0,3. Khi thiếu máu chỉ số này có thể tăng tới 0,85.

1.3.4. Tuỷ xương tăng sản xuất hồng cầu

Đây là cơ chế thích nghi tích cực nhất đối với trường hợp thiếu máu không do tuỷ xương. Một số cơ quan như gan, lách trở lại chức năng sinh hồng cầu như thời kỳ bào thai. Vì vậy, máu ngoại vi có nhiều hồng cầu non và những hồng cầu già cũng được giữ lại, tạo nên hình ảnh đa cỡ khổ dòng hồng cầu.

2. RỐI LOẠN CẤU TẠO BẠCH CẦU

2.1. Tổ chức bạch cầu

Bạch cầu trưởng thành lưu thông trong tuần hoàn máu và bạch huyết. Số lượng bình thường là 6 - 8G/l (Giga/l = $10^9/l$). Dựa vào hình thái, người ta chia bạch cầu làm 3 dòng :

- Dòng bạch cầu hạt (granulocyte).
- Dòng bạch cầu lympho (lymphocyte).
- Dòng bạch cầu đơn nhân (monocyte).

Mỗi dòng bạch cầu có nơi sinh, đời sống và chức năng riêng.

2.1.1. Dòng bạch cầu hạt

Dựa vào màu của những hạt bắt màu đặc hiệu trong nguyên sinh chất mà người ta chia ra : bạch cầu trung tính, acid hay bazơ. Nhân của bạch cầu hạt từ hình tròn, to, rồi nhỏ dần và thắt thành nhiều đoạn. Bạch cầu đũa là dạng trung gian giữa non và già, bình thường chiếm 2 - 3% trong máu ngoại vi, đời sống trung bình 6 - 11 ngày.

- Bạch cầu hạt trung tính có chức năng thực bào do chúng chứa nhiều enzym thủy phân tiêu protid, glucid. Bạch cầu hạt khi bị huỷ giải phóng ra nhiều chất có tác dụng gây sốt (gây sốt nội sinh)

- Bạch cầu hạt ưa acid cũng có nhiều enzym trong bào tương, nên chúng cũng có chức năng thực bào và tham gia vào điều hoà miễn dịch nhờ việc tiết ra histaminase. Bạch cầu hạt ưa acid còn chứa MBP (Major Basic Protein), ECP (Eosinophile Cationic Protein), neurotoxin có khả năng gây tổn thương tổ chức ung thư.

- Bạch cầu hạt ưa bazơ giàu heparin và histamin nên có vai trò điều hoà tính thấm thành mạch, đông máu và phản ứng quá mẫn nhanh.

2.1.2. Dòng bạch cầu đơn nhân

Tiền mono bào ở tuỷ xương là tiền thân của bạch cầu đơn nhân to (monocyte). Bạch cầu đơn nhân to di chuyển trong máu thời gian rất ngắn (32 giờ), rồi tới các tổ chức thực hiện chức năng thực bào và được gọi là đại thực bào.



Monocyte chiếm 3 - 8% tổng số bạch cầu máu ngoại vi, có kích thước 15 - 20 μ m. Chúng tham gia vào quá trình thực bào xử lý và trình diện kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch.

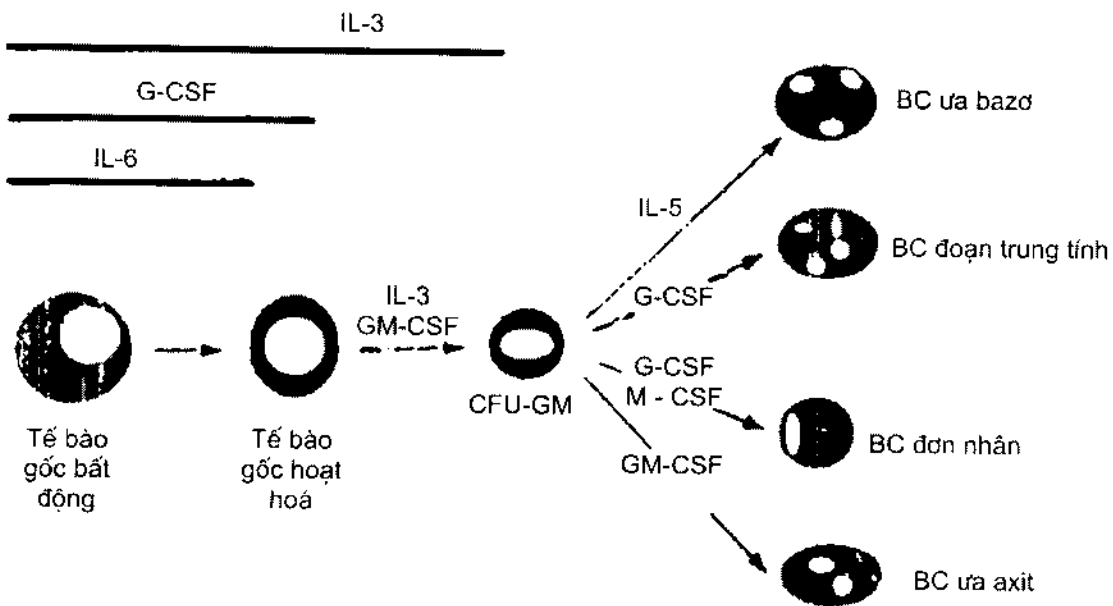
2.1.3. Dòng bạch cầu lympho

Tiền thân của bạch cầu lympho là tế bào gốc được sinh ra từ tuỷ xương. Hạch, lách và mô lympho liên kết niêm mạc là nơi trú ngụ và tập trung. Tại đây nhờ kháng nguyên kích thích mà các tế bào phân chia và biệt hóa thành các tế bào có chức năng miễn dịch. 80% sống trên 200 ngày, 20% sống từ 3 - 4 ngày.

2.2. Các yếu tố tác động lên quá trình biệt hóa dòng bạch cầu

2.2.1. Bạch cầu hạt và mono

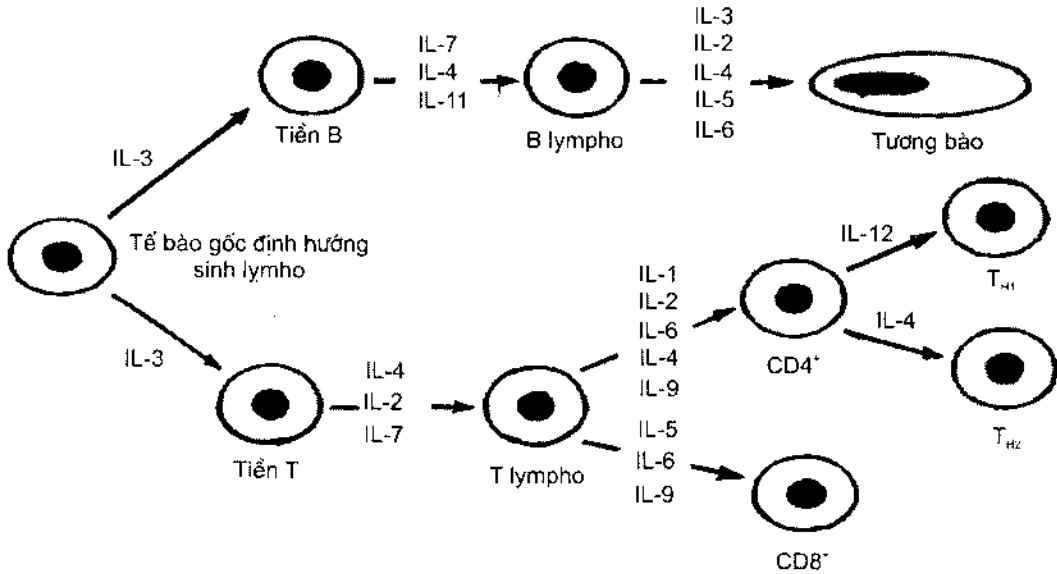
Tế bào gốc biệt hóa thành các tế bào đầu dòng của các dòng bạch cầu hạt và monocyte. Các Cytokin có tác dụng kích thích tạo hai dòng này là IL-3, IL-5, IL-6, G-CSF, GM-CSF, M-CSF.



Hình 2. Các yếu tố tác động lên quá trình biệt hóa dòng bạch cầu hạt và đơn nhân (Theo Bagby G.C và Segal G.M 1995)

2.2.2. Bạch cầu lympho

Tế bào gốc định hướng dòng lympho bắt nguồn từ tế bào gốc đa năng. Dưới tác dụng của IL-3 tế bào biệt hóa thành tiền lympho B và tiền lympho T. Tiền lympho T đi đến tuyến ức. Tại đây nhờ IL-2, IL-4, IL-7 chúng biệt hóa thành lympho T trưởng thành. Tiếp đó, dưới tác dụng của IL-2, IL-4, IL-6 biệt hóa thành TCD₄ và IL-5, IL-6 biệt hoá thành TCD₈. Dưới tác dụng của IL-4, IL-7, IL-11 tiền lympho B biệt hoá thành lympho B và lympho B thành tương bào nhờ IL-3, IL-2, IL-4, IL-5 và IL-6.



Hình 3. Quá trình biệt hóa tế bào lympho B và lympho T dưới tác dụng của các cytokin (Theo Bagby G.C và Segal G.M 1995)

2.3. Rối loạn cấu tạo bạch cầu

2.3.1. Rối loạn không ác tính của dòng bạch cầu

2.3.1.1. Tăng bạch cầu: khi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi trên 10 g/l.

- Tăng bạch cầu hạt trung tính gặp trong những trường hợp thiếu oxy, nhiễm khuẩn, sau chảy máu, ung thư... Trong một số trạng thái như: cảm xúc, nóng lạnh, sau bữa ăn, vận động cơ bạch cầu hạt trung tính cũng có thể tăng.
- Tăng bạch cầu hạt ưa acid gặp trong các trường hợp nhiễm ký sinh trùng, dị ứng, các bệnh ngoài da, phong, sau chiếu xạ...
- Tăng bạch cầu hạt ưa bazơ gặp trong các bệnh quai bị, sởi, lao, tinh hồng nhiệt, viêm gan...
- Tăng mono bào gặp trong nhiễm khuẩn như lao, thương hàn, giang mai, và gặp trong nhiễm ký sinh trùng sốt rét, Brucella.

2.3.1.2. Giảm bạch cầu

- Giảm bạch cầu hạt trung tính gặp trong nhiễm trùng huyết, lao kê, thương hàn, sốt rét, nhiễm độc (benzen, asen, thủy ngân...) sau chiếu xạ, hóa chất, nhiễm virus cúm, sốt xuất huyết.
- Giảm bạch cầu hạt ưa acid trong trường hợp stress, nhiễm trùng nặng, suy tuỷ, sau khi dùng ACTH và glucocorticosteroid.
- Giảm lympho bào: nhiễm HIV, AIDS và sau khi dùng cortison.
- Giảm bạch cầu hạt ưa bazơ gặp khi sử dụng heparin kéo dài, tiêm ACTH và cortison.



- Giảm mono bào ít gặp, chỉ có thể gặp khi nhiễm khuẩn huyết lâu ngày có thể trạng yếu.

2.3.2. Rối loạn ác tính của dòng bạch cầu (bệnh bạch cầu = leucose)

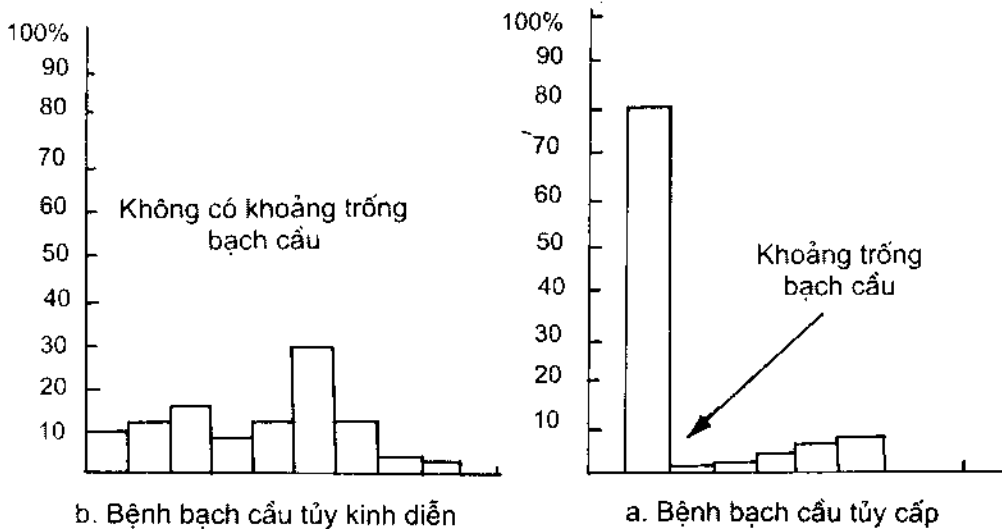
2.3.2.1. *Khái niệm:* bệnh bạch cầu là bệnh ác tính của các tế bào bạch cầu.

2.3.2.2. *Bệnh nguyên và bệnh sinh*

Dưới tác dụng của các tác nhân gây ung thư (virus, hóa chất, tia xạ...) lên bộ máy di truyền của tế bào nguồn dẫn đến sự phân chia tế bào vượt khỏi cơ chế điều hoà và kiểm soát của cơ thể tạo nên những tế bào ác tính với những đặc điểm quá sản (tăng sinh quá mức, lấn át tổ chức lân cận), dị sản (mất tính chất biệt hóa) và loạn sản (sự sinh sản xảy ra ở những nơi bất thường).

2.3.2.3. *Định tên và xếp loại bệnh bạch cầu:* dựa vào 3 tiêu chuẩn

- Theo tổ chức bị bệnh: bệnh bạch cầu dòng tuỷ (myeloleucose) bệnh bạch cầu dòng lympho (lympholeucose), bệnh bạch cầu dòng mono hay là bệnh tăng võng (reticulose).
- Theo quá trình tiến triển của bệnh: thể cấp tính với đặc điểm tế bào non chiếm đa số (50 - 80%) tổng số bạch cầu, hiếm có những thể trung gian. Vì vậy có một khoảng trống (khoảng trống bạch cầu) giữa tế bào non và trưởng thành. Thể mạn tính với đặc điểm là sự phát triển của tế bào không bị chặn lại ở giai đoạn non. Trong máu có đủ các bạch cầu từ non đến trưởng thành nên không có khoảng trống bạch cầu.



Hình 4. Biểu đồ bệnh bạch cầu cấp và mạn

- Theo số lượng bạch cầu: số lượng bạch cầu trong bệnh bạch cầu thường tăng cao nhưng cũng có trường hợp bạch cầu không tăng mà còn giảm dưới mức bình thường.



tổn thương thành mạch, những bệnh lý bẩm sinh và mắc phải gây chảy máu. Do giảm số lượng tiểu cầu hoặc số lượng tiểu cầu bình thường nhưng hình thái tiểu cầu thay đổi nhiều làm cho chất lượng của tiểu cầu không hoàn chỉnh.

– Do rối loạn các yếu tố đông máu:

Các yếu tố đông máu ngày càng được phát hiện nhiều. Vì vậy, ngày nay người ta nghiên cứu các yếu tố đông máu trong bệnh lý theo các phức hệ:

- + Rối loạn phức hệ prothrombin: thời gian Quick kéo dài ở hội chứng xuất huyết do rối loạn phức hệ prothrombin vì giảm một trong những yếu tố VII, X, V, II, do dùng nhiều thuốc ức chế tổng hợp prothrombin, chống thrombin hoặc do các bệnh lý của gan, mật, đường tiêu hóa...
- + Rối loạn phức hệ thromboplastin: thời gian thromboplastin bán phần kéo dài ở hội chứng xuất huyết do rối loạn hệ thromboplastin vì thiếu các yếu tố XII, XI, IX, VIII... thường gặp ở bệnh lý di truyền gen lặn liên kết giới nữ (Hemophilie A, B) hoặc do trong máu xuất hiện chất chống đông.
- + Bệnh tiêu sợi huyết: do sự tiêu thụ quá mức các yếu tố đông máu và tiểu cầu và giải phóng một số sản phẩm giáng hóa của fibrin gây tiêu sợi fibrin làm đông máu rải rác trong lòng mạch và chảy máu không thể cầm lại được. Rối loạn này thường hay gặp ở những người bị xơ gan, nhiễm độc, thai nghén, bệnh thận, những phẫu thuật vùng bụng...

Tóm lại máu là một trong những tổ chức có vai trò rất quan trọng đối với sự sống. Rối loạn cấu tạo máu được thể hiện qua sự thay đổi các thành phần hữu hình của máu (hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu) và các thành phần của huyết tương. Từ đó đưa đến những rối loạn chức phận khác của toàn thân và ngược lại. Điều đó chứng tỏ mối liên quan rất chặt chẽ giữa tổ chức máu và các tổ chức khác trong cơ thể. Bệnh lý về tổ chức máu rất phong phú và phức tạp. Cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh còn chưa rõ ràng, nên việc điều trị còn gặp nhiều khó khăn, thường dừng lại ở điều trị triệu chứng.

SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG HÔ HẤP

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình thông khí.
2. Giải thích được cơ chế làm thay đổi tần số và biên độ hô hấp khi bị ngạt và khi lên cao.
3. Giải thích được rối loạn quá trình khuếch tán khí tại phổi ở người xơ phổi, viêm phổi, hen phế quản.
4. Nêu được cách phân loại thiếu năng hô hấp theo lâm sàng và theo cơ chế bệnh sinh.

1. ĐẠI CƯƠNG CHỨC NĂNG CỦA BỘ MÁY HÔ HẤP

1.1. Chức năng trao đổi khí

Trao đổi khí với môi trường bên ngoài là chức năng chủ yếu của bộ máy hô hấp. Phổi cung cấp oxy cho tất cả các tế bào để oxy hóa thức ăn, chuyển thức ăn thành các dạng năng lượng cần thiết cho hoạt động và dự trữ, đồng thời thải khí CO_2 (sản phẩm của các quá trình chuyển hóa) ra môi trường. Thông qua chức năng này, bộ máy hô hấp tham gia điều hoà thân nhiệt (thải nhiệt qua hơi thở) và điều hoà thăng bằng kiềm toan (đào thải CO_2). Rối loạn chức năng hô hấp ảnh hưởng đến hoạt động và chức năng của tất cả các cơ quan bộ phận, đặc biệt là hệ tuần hoàn. Ngược lại, bệnh lý của tất cả các cơ quan, hệ thống các cơ quan đều có những biểu hiện về rối loạn hô hấp.

Nhu cầu cung cấp oxy và thải khí CO_2 của cơ thể luôn luôn thay đổi tùy theo mức độ hoạt động, trạng thái cơ thể và điều kiện môi trường. Hoạt động của bộ máy hô hấp được trung tâm hô hấp nằm ở hành tuỷ chỉ huy và điều hoà. Trung tâm hô hấp bao gồm: trung tâm hít vào, trung tâm thở ra và trung tâm điều hoà. Hoạt động của trung tâm hô hấp có tính tự động, rất nhạy cảm với các thay đổi của môi trường sống và các thay đổi bên trong cơ thể.

Môi trường: nhiệt độ, độ ẩm, thể tích không khí, tỷ lệ các khí và áp lực riêng phần của các khí trong không khí.

Bên trong: pH, nhiệt độ, đậm độ oxy và CO_2 trong máu đi qua não, sự hoạt động của các cơ quan cảm thụ ở da, quai động mạch chủ và xoang động mạch cảnh.

Vì vậy, phòng và điều trị các rối loạn chức năng hô hấp không những của các thầy thuốc chuyên khoa lao và bệnh phổi, gây mê hồi sức... mà còn của các ngành y học thể dục thể thao, y học lao động, y học vũ trụ.

1.2. Các chức năng khác

- Chức năng lọc: hệ thống nhung mao và cơ bóp phản xạ có tác dụng ngăn chặn và đẩy các vật lạ ra ngoài.



- Chức năng chuyển hóa.

+ Chuyển hóa protid: các tế bào mast (dưỡng bào) của phổi tiết nhiều protease, chymotrypsin tiêu protein.

+ Chuyển hóa lipid: phổi tổng hợp nhiều acid béo và cũng có nhiều lipase thủy phân lipid. Phổi giàu phospholipid, một thành phần cơ bản cấu tạo nên chất surfactan có tác dụng chống sức căng bề mặt giữ cho tính đàn hồi (compliance) của phổi được ổn định. Thành phần chủ yếu của chất surfactan có: dipalmitoyl leccitin, surfactan apoprotein, ion calci, được tổng hợp trong tế bào và tồn tại dưới dạng các phiến mỏng. Chất surfactan nằm xen kẽ với các phân tử nước, có tác dụng làm giảm sức căng mặt ngoài, do vậy tính đàn hồi của phổi tăng. Trẻ đẻ non và các bệnh nhân bị sốc, chất surfactan giảm làm thể tích phổi giảm.

+ Chuyển hóa nước và các chất điện giải: qua hô hấp, phổi thải 500ml nước/24 giờ.

Mao mạch phổi vừa thải nước lại có khả năng nhận nước. Vì vậy khi bị chết đuối, nước từ phế nang vào mao mạch phổi làm tan hồng cầu

- Chức năng đông máu:

+ Tạo thromboplastin: phổi giàu thromboplastin, do đó dễ hình thành các cục máu đông ở bệnh nhân ung thư phổi.

+ Tan fibrin: phổi tạo ra chất chuyển plasminogen thành plasmin (fibrinolysin) tiêu fibrin gây biến chứng chảy máu trong chấn thương phổi hoặc sau phẫu thuật phổi. Ngoài ra, phổi còn sản xuất nhiều heparin có tác dụng ức chế tạo thrombin, hạn chế tác dụng thromboplastin.

- Chức năng miễn dịch:

Hệ thống nhung mao và chất nhầy bao phủ các tế bào biểu mô phế quản là một hàng rào ngăn chặn sự xâm nhập của các yếu tố gây bệnh. Đường kính của phế quản bé dần cũng hạn chế sự xâm nhập của các vật lạ, các phân tử có kích thước 10-15 μ nằm lại ở phế quản lớn, 3-9 μ nằm lại ở phế quản nhỏ, 0,5-3 μ có thể vào tới phế nang. Cơ bóp phản xạ của khí phế quản có tác dụng đẩy ngược các vật lạ ra ngoài.

Tổ chức bạch huyết ở quanh phế quản, đặc biệt dưới màng nhầy của niêm mạc khí phế quản rất phong phú. Các mô bạch huyết này không có vỏ xơ bao bọc, gọi là hệ BALT (bronchus asociated lymphoid tissues). Với vai trò miễn dịch tại chỗ, chúng đương đầu trực tiếp với các yếu tố gây bệnh xâm nhập vào cơ thể bằng đường hô hấp. Tại phổi có rất nhiều loại tế bào miễn dịch hoạt động.

• *Đại thực bào phế nang*: tiết nhiều interferon có tác dụng chống virus, đồng thời tiết một số cytokin khác như interleukin-1(IL-1), yếu tố hoại u (TNF). Khi đại thực bào phế nang giảm hoạt động thì phổi dễ bị nhiễm vi khuẩn và ký sinh trùng như: lao, pneumocystis, actinomycete. Ngược lại, khi đại thực bào tăng hoạt động lại dễ bị xơ phổi. Đại thực bào phế nang bị ức chế bởi khói thuốc lá, chất oxydan.. Phổi cũng có nhiều các dưỡng bào, bạch cầu ái toan, bạch cầu trung tính. Do vậy, phổi giàu các chất có hoạt tính sinh học: heparin, các mediateur hoạt mạch (prostaglandin, thromboxan, leucotrien).

• *Lympho bào*: lympho bào chiếm 10% số tế bào tự do của phế nang, trong đó có 50% tế bào TCD₄, 30% TCD₈, 10-15% tế bào diệt tự nhiên (NK), và 5% lympho bào B. Bệnh lý của phổi không những liên quan đến sự suy giảm chức năng của các tế bào miễn dịch, mà còn liên quan đến sự rối loạn các globulin miễn dịch tại phổi, đáng chú ý nhất là IgA, IgE. Vai trò của kháng thể IgA tiết là bảo vệ niêm mạc. Các tế bào dưới dịch nhầy của đường hô hấp trên và dưới, cũng như của đường tiêu hóa là tổ chức gần như độc quyền sản xuất IgE. Về sinh học, IgE cũng có vai trò bảo vệ cơ thể. Ngoài ra, ở phổi còn có IgG, IgM.

2. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HÔ HẤP

Hô hấp gồm có bốn giai đoạn chính, các giai đoạn liên quan mật thiết và ảnh hưởng lẫn nhau.

- Thông khí: không khí từ ngoài vào đến phế nang và ngược lại.
- Khuếch tán: oxy từ phế nang qua màng phế nang và thành mao mạch phổi vào mao mạch, khí carbonic từ mao mạch vào phế nang.
- Vận chuyển: là quá trình đưa oxy từ mao mạch phổi đến các mô và khí carbonic từ các mô đến mao mạch phổi nhờ hệ tuần hoàn và máu.
- Hô hấp tế bào: giai đoạn cuối cùng của quá trình hô hấp. Tại các tế bào, oxy được sử dụng vào các phản ứng oxy hóa thức ăn tạo năng lượng CO₂ và H₂O.

2.1. Rối loạn quá trình thông khí

Quá trình thông khí phụ thuộc vào thể tích không khí, thành phần và áp lực riêng phần của từng khí trong không khí thở, phụ thuộc vào hình thể, cấu trúc và chức năng của bộ máy hô hấp. Rối loạn thông khí có thể tăng thông khí nhưng hay gặp là giảm thông khí.

Tăng thông khí: sinh lý: lao động, thể thao, leo núi.

Bệnh lý: kích thích hệ thần kinh trung ương.

Giảm thông khí: có nhiều nguyên nhân gây ra: có thể do bệnh lý của bộ máy hô hấp hoặc bệnh lý ngoài hô hấp. Bệnh sinh của giảm thông khí là do oxy trong máu giảm. Để dễ theo dõi, người ta chia ra hai nhóm nguyên nhân chính gây giảm thông khí.

2.1.1. Rối loạn thông khí do không khí thở

Không khí thở phải đảm bảo một số yêu cầu nhất định thì hoạt động thông khí của bộ máy hô hấp mới diễn ra bình thường.

Thể tích khí thở phải bình thường. Rối loạn thông khí sẽ xảy ra ở những nơi chật hẹp, kín, không thông gió thoáng khí.

Thành phần không khí thở phải có tỷ lệ: O₂ = 20,96%, CO₂ = 0.04%, Nitơ = 79%.

Áp lực riêng phần của các khí: O₂ = 159mmHg, CO₂ = 0,30mmHg.



Bất cứ một lý do gì làm thay đổi các tính chất trên của khí thở đều dẫn đến bệnh lý điển hình là ngạt và lên cao.

Ngạt: là tình trạng bệnh lý do thiếu oxy và tăng khí carbonic trong thành phần không khí thở.

- Nguyên nhân ngạt:

Không khí không được lưu thông làm cho oxy càng ngày càng giảm, khí CO₂ càng ngày càng tăng (ở trong phòng kín, chỗ đông người chật hẹp, dưới hầm mỏ, các khu vực không khí bị ô nhiễm quá nhiều khói, bụi). Khi oxy của không khí giảm xuống 12-14%, khí CO₂ tăng lên 6-8% thì xuất hiện các triệu chứng nhức đầu, mỏi mệt, hô hấp nhanh.. Khi oxy giảm xuống chỉ còn 8%, CO₂ tăng đến 12% thì bệnh nhân chết. Thời gian chịu đựng tùy thuộc vào trạng thái thần kinh hưng phấn hay ức chế.

Thể tích khí thở vào giảm khi đường dẫn khí bị hẹp, bị tắc: sặc, nghẹn, thắt cổ, bóp cổ, bạch hầu, u chèn ép, co thắt khí phế quản phần xạ..

Ngạt thường diễn biến qua ba giai đoạn: hưng phấn, ức chế, suy sụp.

Hưng phấn: do khí CO₂ tăng và oxy giảm trong máu kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch nên thở sâu, thở nhanh, tim đập nhanh, huyết áp tăng. Về cuối hô hấp chậm lại kèm theo co giật toàn thân và co thắt cơ trơn.

Ức chế: CO₂ tăng quá cao ức chế trung tâm hô hấp cho nên hô hấp chậm, có lúc ngừng thở, huyết áp hạ.

Suy sụp: trung tâm hô hấp, vận mạch bị ức chế sâu sắc, các phản xạ mất dần, đồng tử giãn, tim đập chậm, thở ngắt quãng, ngáp cá rồi ngừng hẳn.

Bệnh lên cao: là tình trạng bệnh lý do giảm áp lực riêng phần của khí thở.

- Đặc điểm của bệnh lên cao: giảm oxy và khí carbonic trong máu.

Càng lên cao thì áp lực khí quyển càng giảm, do đó áp lực riêng phần của từng khí giảm (áp lực riêng phần của từng khí = tỷ lệ của khí đó trong không khí nhân với áp suất của khí quyển, áp lực riêng phần của oxy ở mặt đất: $20,96 \times 760 = 159\text{mmHg}$). Dù ở bất cứ độ cao nào thì tỷ lệ các khí trong không khí không thay đổi, trong khi đó áp lực khí quyển giảm dần, do đó càng lên cao thì áp lực riêng phần của các khí càng giảm.

Khi lên cao, áp lực riêng phần của oxy giảm làm áp lực oxy ở phế nang giảm theo (bình thường áp lực oxy ở phế nang: 100mmHg), oxy vào máu giảm, tổ chức thiếu oxy buộc phải thở nhanh. Áp lực riêng phần của khí CO₂ trong phế nang cũng giảm (bình thường: 40 mmHg), lại kết hợp với thở nhanh thở sâu nên CO₂ càng bị thải ra ngoài nhiều, đậm độ CO₂ trong máu giảm mạnh, trung tâm hô hấp ít bị kích thích, thở chậm và yếu dần.

- Tình trạng bệnh lên cao phụ thuộc vào:

Độ cao: càng lên cao thì bệnh càng nặng. Ở độ cao 3000-4000m, áp suất khí quyển giảm chỉ còn 550-450mmHg, bắt đầu xuất hiện các triệu chứng thiếu oxy (mỏi mệt, buồn nôn, khó thở, suy nghĩ chậm chạp...). Đây là giới hạn cuối cùng mà con người chịu đựng được. Ở độ cao trên 10.000m, áp suất không khí giảm chỉ bằng 1/5 áp suất không khí ở mặt đất, dù có thở thêm oxy cũng không tránh khỏi tình trạng thiếu oxy, buộc phải ở trong các buồng có áp lực cao nhân tạo.

Độ cao	Áp suất khí quyển	Áp lực riêng phần(mmHg)	
		Oxy	Khí CO ₂
Mặt đất	760mmHg	159	0,30
2000m	600	126	0,24
4000m	450	94	0,18
10.000m	150	31,4	0,06

Trạng thái thân kinh: trạng thái hưng phấn chịu đựng kém hơn ức chế.

Lên cao có vận động hay không có vận động: lên cao có vận động cơ bắp (leo núi), các chuyển hóa xảy ra trong điều kiện thiếu oxy, có nhiều sản phẩm acid tích lại gây nhiễm toan.

Tuy nhiên, ở vùng cao có nhiều yếu tố thuận lợi cho sức khỏe: không khí trong lành, thông khí mạnh, phế nang giãn rộng, máu đến phổi nhiều, enzym hô hấp tăng, tim và hệ thống nội tiết tăng hoạt động, do vậy sức chịu đựng dẻo dai hơn. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, những người sống ở vùng cao ít bị các bệnh như: cao huyết áp, nhồi máu cơ tim, đái đường, bệnh bạch cầu, nhưng lại hay bị bệnh tim tiên thiên, nhiễm khuẩn đường hô hấp.

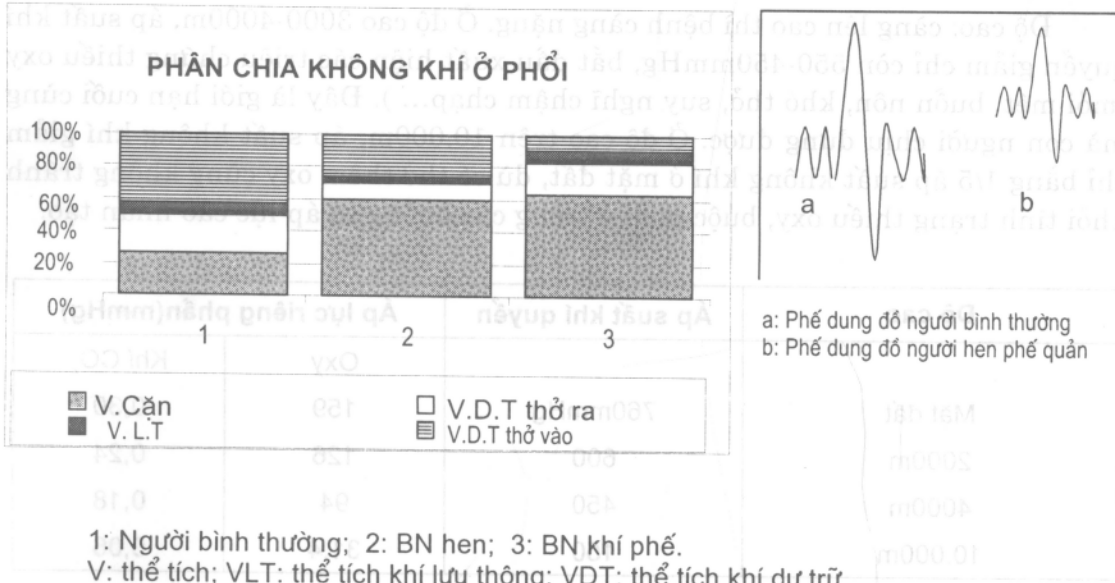
2.1.2. Rối loạn thông khí do bệnh lý của bộ máy hô hấp

- Các bệnh của đường hô hấp trên.

Tắc cơ học: sặc, nghẹn, viêm phù nề họng, viêm phế quản, áp xe hầu, bạch hầu, tuyến ức to..., co thắt khí phế quản phản xạ.

- Các bệnh đường hô hấp dưới: điển hình nhất là hen phế quản và viêm phổi.

Hen phế quản: triệu chứng nổi bật là khó thở, khó thở từng cơn, khó thở ra, do co thắt cơ trơn phế quản và đường dẫn khí bị hẹp vì phù nề, xuất tiết. Bệnh càng kéo dài thì tổn thương thực thể của phổi càng nặng(xơ phổi, khí phế, phế nang giãn, không khí cặn tăng, lồng ngực dần dần thành hình thùng). Chức năng phổi giảm: dung tích sống, thông khí phút tối đa, chỉ số tiffeneau đều giảm, ngược lại thể tích khí cặn lại tăng.



Viêm phổi: nhu mô phổi bị kết đặc ở một thùy hay một phân thùy. Không khí không đến được các vùng này làm rối loạn quá trình trao đổi khí, oxy máu động mạch giảm, người bệnh thiếu oxy.

- Tổn thương lồng ngực: liệt cơ liên sườn, cơ cổ, cơ hoành... , do các bệnh: bại liệt, viêm đa dây thần kinh, viêm các cơ hô hấp. Dị dạng cột sống và lồng ngực (gù, vẹo cột sống, gãy xương sườn).

- Bệnh màng phổi: tràn dịch, tràn khí màng phổi.

2.2. Rối loạn quá trình khuếch tán

Lượng oxy từ phế nang vào mao mạch phổi, lượng khí CO₂ từ mao mạch phổi ra phế nang phụ thuộc vào khả năng khuếch tán của phổi. Khả năng khuếch tán khí của phổi là lượng khí chuyển qua màng phế nang và thành mao mạch phổi trong một phút với độ chênh lệch áp suất ở hai bên là 1mmHg. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng khuếch tán của phổi.

- **Diện khuếch tán:** là tổng diện tích bề mặt của các phế nang thông khí tốt tiếp xúc với màng mao mạch phổi có tuần hoàn tốt. Người trưởng thành, sức khỏe bình thường có diện tích khuếch tán của phổi khoảng 90m².

- **Màng khuếch tán:** bao gồm ba lớp chính: lớp dịch tráng trong phế nang, thành phế nang, thành mao mạch phổi. Tất cả các chất khí muốn khuếch tán qua màng trao đổi thì phải hoà tan trong lớp dịch của phế nang. Độ hoà tan của CO₂ lớn hơn độ hoà tan của O₂: 24 lần, khả năng khuếch tán của CO₂ lớn hơn O₂: 20 lần (24×20 = 480 lần) nhưng vì oxy gấp khoảng 500 lần khí carbonic (20,96/0,04), do đó một phút oxy khuếch tán được 20ml, carbonic khuếch tán được 17ml. Khi lao động nặng khả năng khuếch tán của oxy có thể lên tới 60-65ml/phút/1mmHg. Khả năng khuếch tán của phổi giảm ở người cao tuổi.

- **Hiệu số khuếch tán:** là độ chênh lệch áp suất của các chất khí ở hai bên màng khuếch tán. Bình thường, áp lực oxy trong phế nang là 100mmHg, trong

mao mạch phổi là 40mmHg, hiệu số phân áp oxy là 60mmHg, oxy từ phế nang vào mao mạch phổi. Áp lực khí CO₂ trong mao mạch phổi: 50mmHg, trong phế nang: 40mmHg, chênh lệch: 10mmHg, khí CO₂ từ mao mạch ra phế nang.

Bảng. Oxy và khí carbonic trong máu động mạch và tĩnh mạch

	Máu động mạch	Máu tĩnh mạch	Chênh lệch
Áp lực oxy	95	40	+55mmHg
Oxy toàn phần	19,7	15,1	+4,6ml/100ml
Oxy hoà tan	0,3	0,12	+0,18 -
Oxy kết hợp Hb	19,4	15,0	+4,4-
Áp lực CO ₂	40	45,0	-5mmHg
CO ₂ toàn phần	48,2	51,9	-3,7ml/100ml
CO ₂ hoà tan	2,58	2,84	-0,26-

Tất cả các bệnh làm giảm số lượng các phế nang có chức năng trao đổi khí, làm dày hoặc xơ hóa màng phế bào, tăng khí cặn trong phế bào đều đưa đến rối loạn khuếch tán khí.

- *Khí phế:* là một danh từ dùng để chỉ những bệnh mà tổn thương là giãn phế nang toàn bộ hay cục bộ. Đặc điểm của bệnh: một số phế nang bị căng to, số khác bị xẹp xuống, vách phế bào mỏng, có chỗ bị đứt quãng, các mao mạch hẹp, có chỗ bị tắc. Các phế quản nhỏ bị hẹp do các chất nhầy. Tính đàn hồi của phổi giảm do tăng các sợi đàn hồi và xơ hóa. Do đó diện khuếch tán, hiệu số khuếch tán giảm, màng khuếch tán dày.
- *Viêm phổi:* phần phổi bị viêm hoàn toàn không tham gia vào quá trình trao đổi khí, vùng xung quanh xung huyết. Đau làm bệnh nhân không giám thở sâu nên diện khuếch tán còn lại cũng bị ảnh hưởng. Viêm, phù nề và tăng tiết dịch làm màng khuếch tán dày ra. Hậu quả là: giảm khuếch tán khí.
- *Phù phổi cấp:* là tình trạng các phế nang bị ngập nước (huyết tương, hồng cầu). Phù phổi cấp là một cấp cứu nội khoa. Do nhiều nguyên nhân, nhưng thường gặp nhất là suy tim trái, nhiễm độc.

2.3. Rối loạn quá trình vận chuyển

Hệ thống tuần hoàn và máu (Hb của hồng cầu) làm nhiệm vụ vận chuyển O₂ và CO₂. Tất cả các bệnh thiếu năng tuần hoàn và thiếu máu đều đưa đến rối loạn quá trình vận chuyển khí.

Bệnh lý tuần hoàn: giảm tốc độ tuần hoàn (suy tim, trụy mạch, sốc, ú trệ máu...), mạch tắt giữa động và tĩnh mạch, các bệnh tim bẩm sinh (thông liên thất, liên nhĩ, thông động tĩnh mạch).

Thiếu máu: thiếu số lượng hoặc thiếu chất lượng. Bệnh hemoglobin bất thường: HbF, HbS. Hemoglobin biến chất vì bị nhiễm độc: nhiễm độc oxyt



carbon là nguy hiểm hơn cả. Oxyt carbon có ái lực kết hợp với Hb lớn hơn 300 lần ái lực của oxy. HbCO rất bền vững, khó phân ly hơn HbO₂ 3600 lần. Chỉ cần 1% CO trong không khí thở đã làm cho 50% Hb chuyển thành HbCO. Khi HbCO tăng lên đến 10% trong máu thì xuất hiện các triệu chứng nhiễm độc, tăng lên 75% thì chết rất nhanh chóng. Nhiễm độc oxyt carbon nguy hiểm hơn so với bệnh nhân mất máu khi mà lượng Hb của hai bệnh nhân này còn lại bằng nhau. Mức độ bệnh phụ thuộc vào thời gian tiếp xúc và đậm độ CO trong không khí thở. Công nhân đốt lò, lái xe, môi trường nhiều khói... dễ bị nhiễm độc CO.

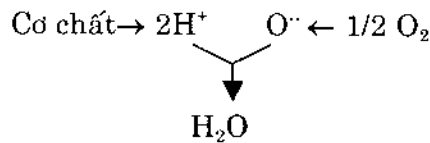
Ngoài ra, một số chất độc biến Fe trong Hb từ hóa trị 2 sang hoá trị 3, làm hemoglobin chuyển thành methemoglobin không vận chuyển được oxy, một số chất như: nitrit, benzol, clorat, sulfamid, sulfon... cũng biến Hb thành sulfhemoglo độc như methemoglobin.

2.4. Rối loạn hô hấp tế bào

Hô hấp tế bào là sự đốt cháy các chất hữu cơ (quá trình oxy hóa khử) để cho năng lượng, CO₂ và H₂O.

Tạo CO₂: đó là quá trình khử carboxyl nhờ enzym decarboxylase, RCOOH → CO₂.

Tạo H₂O: nước được tạo thành sau một dãy chuyển phản ứng bao gồm quá trình tách hydro ra khỏi cơ chất, vận chuyển hydro và vận chuyển điện tử.



Trong quá trình vận chuyển hydro tới oxy tạo thành nước, giải phóng rất nhiều năng lượng cho cơ thể.

Rối loạn hô hấp tế bào xảy ra khi: thiếu cơ chất (rối loạn chu trình Krebs, rối loạn chuyển hóa glucid: hạ đường huyết, tiểu đường), thiếu một số vitamin (B₁, B₂, PP, B₆) tham gia trong thành phần các coenzym của các enzym hô hấp, thiếu sắt, thiếu protid.

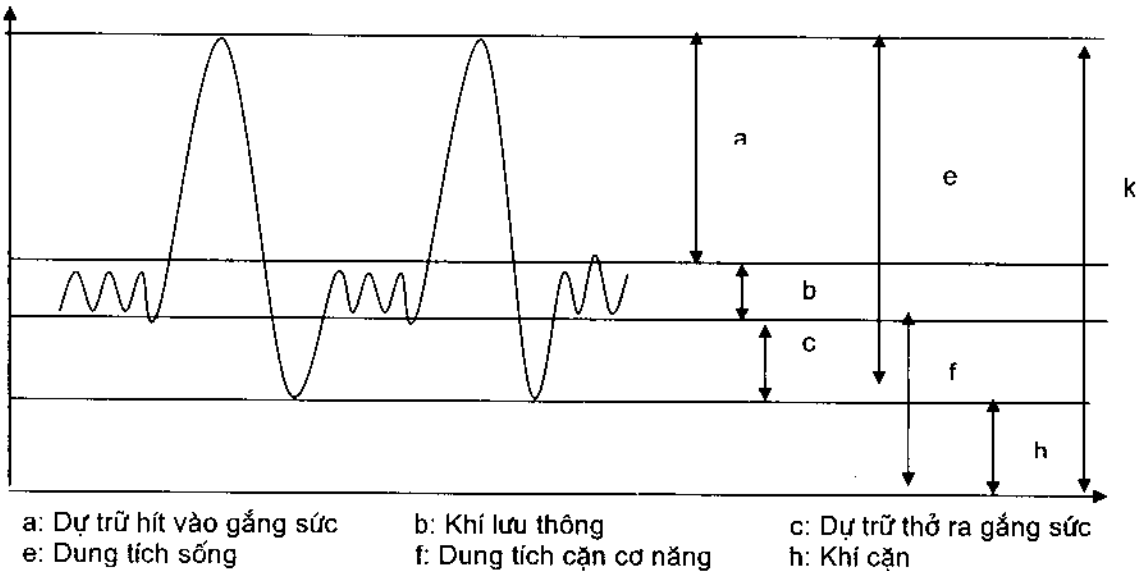
2.5. Một số xét nghiệm và nghiệm pháp thăm dò chức năng hô hấp

- Máu: ngoài các xét nghiệm cơ bản, có thể làm một số xét nghiệm: pH máu, pO₂, pCO₂, AB, SB, BB, EB.
- Phổi: lượng khí khuếch tán (khả năng khuếch tán của phổi). Tăng trong hẹp hai lá, thông liên nhĩ do tăng áp lực mao mạch phổi. Giảm trong hen, khí phế, tắc mạch máu phổi.

Tần số hô hấp: bình thường: 10 đến 20 lần trong 1 phút.

Đo thể tích khí lưu thông (TV: tidal volume, bình thường: 400ml), thể tích dự trữ hít vào (IRV: inspiratory reserve volume: 2000ml), thể tích dự trữ thở ra

(ERV: expiratory reserve volume: 1100ml), dung tích sống (VC: vital capacity, 3 đến 4 lít với nam, 2,5 đến 3 lít với nữ), thể tích khí cặn (RV: residual volume: 1000 đến 1200ml), thể tích khí ở giây đầu tiên khi thở ra gắng sức (VEMS), chỉ số tiffeneau (VEMS/VC), thể tích phổi tổng cộng (tổng dung lượng phổi: TLC, total lung capacity = VC + thể tích khí cặn). Ngoài ra, còn đo một số chỉ số khác: dung tích cặn chức năng (FRC: functional residual capacity), lưu lượng đỉnh khi thở ra PEF (peak expiratory flow).



3. THIẾU NĂNG HÔ HẤP

3.1. Định nghĩa

Là tình trạng bộ máy hô hấp không đáp ứng được nhu cầu cung cấp O_2 và thải khí CO_2 của cơ thể.

Ngoài ra, người ta còn dựa vào nồng độ oxy và khí carbonic trong máu để định nghĩa thiếu năng hô hấp như sau:

Là tình trạng pO_2 trong máu động mạch thấp hơn giới hạn bình thường (trừ trường hợp có mạch tắt giữa động và tĩnh mạch).

Là tình trạng pCO_2 trong máu động mạch cao hơn giới hạn bình thường (trừ trường hợp bộ máy hô hấp phải kiềm hóa máu trong nhiễm toan).

3.2. Nguyên nhân thiếu năng hô hấp

- Do bệnh lý của bộ máy hô hấp: rối loạn thông khí, khả năng khuếch tán, rối loạn tính đàn hồi, rối loạn tính dẫn truyền, bệnh thần kinh cơ và lồng ngực... Hậu quả thiếu năng hô hấp do phổi là tím tái (xanh tím). Đặc điểm của loại tím tái này là: lượng hemoglobin không bão hòa oxy (hemoglobin khử) tăng cao ở cả máu động mạch và máu tĩnh mạch.



– Do các bệnh lý ngoài phổi: Kích thích trung tâm hô hấp, rối loạn chức năng tim mạch và máu, thay đổi thể tích và thành phần không khí thở, bệnh lý của một số cơ quan khác như: gan, thận..

Khi bị thiếu năng hô hấp, cơ thể huy động các cơ chế thích nghi: tăng tần số hô hấp, cố gắng thở sâu, tim tăng nhịp, huy động máu dự trữ, tăng lưu lượng tuần hoàn.

3.3. Phân loại

3.3.1. Theo lâm sàng

- Suy hô hấp cấp: chấn thương, phẫu thuật lồng ngực, liệt cơ hô hấp ở trẻ em, gây mê quá liều, nhiễm độc... Phải cho người bệnh thở oxy.
- Suy hô hấp mạn: được chia ra các mức độ:
 - + Độ I: suy hô hấp tiềm tàng, người bệnh chưa cảm thấy khó thở lúc sinh hoạt bình thường. Chỉ cảm thấy khó thở khi lao động hoặc khi gắng sức. Các chỉ tiêu thăm dò ở mức bình thường hoặc hơi giảm nhẹ.
 - + Độ II: cảm giác khó thở xuất hiện khi lao động nhẹ, rõ nhất khi gắng sức. Các chỉ tiêu thăm dò chức năng hô hấp đã giảm.
 - + Độ III: suy hô hấp nặng, khó thở cả lúc nghỉ ngơi, phổi không có khả năng tự điều chỉnh. Bệnh nhân khó thở, tím tái, đau ngực, cảm giác ngạt nên phải ngồi để thở. Thăm dò chức năng hô hấp: pO_2 giảm, pCO_2 tăng, giảm tính đàn hồi, giảm khả năng khuếch tán và thông khí của phổi.

3.3.2. Theo thể tích khí oxy và carbonic trong máu

- pCO_2 tăng, pO_2 giảm: hen, khí phế thũng, viêm phế quản mạn.
- pO_2 giảm, pCO_2 ở mức bình thường hoặc giảm: viêm phổi cấp, phù phổi.

3.3.3. Theo cơ chế bệnh sinh

- Do tắc nghẽn: đường dẫn khí bị tắc, hẹp. Nguyên nhân: cơ học (dị vật), co thắt, viêm phế quản, hen phế quản, chướng phế nang. Thăm dò: giảm các thông số động: thông khí phút tối đa, VEMS..
- Do mất một phần diện tích phổi (rối loạn thông khí hạn chế): mất một phần diện tích phổi (cắt phổi, viêm phổi đông đặc). Các thông số tĩnh giảm: VC, TLC giảm.
- Hỗn hợp: gặp nhiều trong thực tế, thường do rối loạn tuần hoàn như: nhồi máu cơ tim, suy tim trái cấp, suy tim phải ở bệnh nhân có bệnh phổi mạn. Các thông số động và tĩnh đều giảm.

SINH LÝ BỆNH HỆ TUẦN HOÀN

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày khả năng và giới hạn thích nghi của tim.
2. Nêu được phân loại suy tim theo lâm sàng và bệnh sinh.
3. Trình bày cơ chế bệnh sinh của các biểu hiện suy tim trái, suy tim phải.
4. Nêu được nguyên nhân và hậu quả của cao huyết áp.
5. Nêu được đặc điểm hạ huyết áp trong truy mạch, sốc, ngất, hôn mê.

Hệ tuần hoàn gồm tim và hệ thống mạch có chức năng quan trọng: cung cấp oxy, các chất dinh dưỡng, hormon... cho tế bào và mang đi các chất cần đào thải như CO₂, Urê... nhằm giữ được sự hằng định của nội môi. Hoạt động của hệ tuần hoàn liên quan chặt chẽ đến sự điều hòa của hệ thần kinh thể dịch và hoạt động của một số cơ quan khác như hệ hô hấp, gan, thận... Rối loạn hoạt động của hệ tuần hoàn bao gồm rối loạn hoạt động của tim và rối loạn hoạt động của hệ thống mạch.

1. RỐI LOẠN HOẠT ĐỘNG CỦA TIM

1.1. Một số chỉ tiêu đánh giá hoạt động của tim

1.1.1. Cung lượng tim (thể tích tâm thu)

Là lượng máu bơm ra khỏi tim trong thời kỳ tâm thu (thể tích máu bơm ra của một lần bóp).

1.1.2. Lưu lượng tim (thể tích phút)

Là lượng máu tim bơm vào động mạch trong 1 phút.

Lưu lượng tim = cung lượng x tần số nhịp tim/phút.

1.1.3. Công của tim (*W*) phụ thuộc vào áp lực động mạch trung bình (*P*) và lưu lượng tâm thu (*Q*): $W = PQ$ (*P* động mạch chủ là 100 mmHg và *P* động mạch phổi là 15 mmHg).

1.2. Khả năng thích nghi của hệ tuần hoàn

1.2.1. Khả năng thích nghi của tim

Bình thường nhịp tim 70 – 80/phút, mỗi nhịp tim bơm ra 60 - 70 ml máu. Khi nhu cầu trao đổi của tế bào tăng lên nhịp tim có thể 180 - 200 nhịp/phút và mỗi nhịp tim bơm ra có thể 90 - 100 ml. Như vậy lưu lượng máu có thể từ 4,5 lít/phút lên 20 - 24 lít/phút và thời gian để máu quay vòng từ một phút có thể rút ngắn còn 0,2 phút.



1.2.2. Khả năng thích nghi của mạch

Khả năng thích nghi của mạch thể hiện bằng tăng số lượng mao mạch có chức năng lên, tốc độ máu tăng gấp 3 - 5 lần, cơ mạch máu ở gan, lách để đưa máu dự trữ vào hệ tuần hoàn và phân bố lại máu (cơ mạch ngoại biên, dồn máu cho một số phủ tạng quan trọng như tim, gan, não...). Trong lao động thể lực, hệ cơ vân và hệ vành có thể nhận máu với lượng gấp 10 lần so với hệ tiêu hóa.

1.3. Các biện pháp thích nghi của tim

1.3.1. Tăng nhịp

Là biện pháp xảy ra rất nhanh và nhạy khi bất chợt cơ thể có nhu cầu tăng. Nhịp tim có thể tăng gấp 3 lần. Nhịp tim tăng nhờ 3 phản xạ:

– Phản xạ Marey: do tình trạng giảm áp ở xoang động mạch cảnh và cung động mạch chủ kích thích các thụ thể áp lực ở hai bộ phận này, xung động hướng tâm lên trung tâm tim đập nhanh.

– Phản xạ Bainbridge: do thay đổi huyết áp ở nhĩ phải khi suy tim phải hoặc suy tim toàn bộ tác động lên thụ thể áp lực, từ đó lên trung khu tăng nhịp tim.

– Phản xạ Alam - Smirk: do tình trạng thiếu máu tới cơ tim nên gây thiếu oxy ở cơ tim tác động lên đám rối thần kinh làm tim đập nhanh.

Tim đập nhanh có tác dụng tạm thời giúp phục hồi huyết áp, tăng cung cấp máu cho cơ thể. Nếu tăng nhịp kéo dài sẽ dẫn đến suy tim, vì thời gian tâm trương ngắn, tuần hoàn vành bị kém (máu chảy vào mạch vành để nuôi tim là ở thời gian tâm trương). Tim đập quá nhanh thì lưu lượng tim không tăng lên được, có khi bóp suông vì thời gian tâm trương quá ngắn, máu không kịp về tim (máu về tim ở thời gian tâm trương).

1.3.2. Giãn tim

Tế bào cơ tim giãn dài ra làm tăng dung tích buồng tim, chứa được nhiều máu hơn. Theo quy luật Frank-Starling thì sợi cơ tim càng dài sức bóp của nó càng mạnh, áp lực thất bóp càng cao, khối lượng máu mỗi lần tâm thu càng lớn. Giãn tim cùng với tăng nhịp hữu hiệu làm tăng từ 6 - 10 lần lưu lượng tim. Song giãn tim cần có thời gian và tim chỉ có thể giãn đến một mức độ nhất định. Nếu giãn tim quá dài sợi cơ tim sẽ bị thoái hóa, mất trương lực và dẫn đến suy tim.

1.3.3. Phì đại tim

Thích nghi bằng biện pháp phì đại tim cần có thời gian dài hơn thích nghi bằng tăng nhịp tim và giãn tim. Cơ tim phì đại dày lên do kích thước tế bào cơ tim to ra chứ số lượng tế bào cơ tim không tăng. Sức cơ bóp của sợi cơ tim tăng nên cung lượng và lưu lượng tim tăng.

Có hai loại phì đại cơ tim:

– Phì đại cơ tim sinh lý: phì đại loại này gặp nhiều ở những người luyện tập, lao động nặng kéo dài. Phì đại cơ tim ở họ thường song song với phì đại hệ cơ của toàn thân.

– Phì đại cơ tim bệnh lý: thường gặp ở những người bị bệnh tim mạch như hẹp van động mạch chủ, cao huyết áp, tim phải tăng cơ bóp kéo dài làm cho tim phì đại quá mức, trong khi đó hệ cơ toàn thân không tăng tương ứng.

Biện pháp thích nghi này cũng có giới hạn vì nếu phì đại quá mức và kéo dài sẽ dẫn đến suy tim. Phì đại cơ tim nhưng số lượng mao mạch không tăng song hành, cơ tim sẽ bị thiếu oxy nên LDH-H (Lactico Dehydrogenase - H) sẽ không hoạt động được và hệ số sử dụng oxy của cơ tim không thể tăng hơn vì vốn hệ số này rất cao ở tim (70-80%).

1.4. Suy tim

1.4.1. Định nghĩa

Suy tim là tình trạng tim mất một phần hay toàn bộ khả năng cơ bóp để đảm bảo lưu lượng máu theo nhu cầu của cơ thể.

1.4.2. Phân loại

- Về lâm sàng:
 - + Theo mức độ suy: độ I, II, III và cuối cùng là độ IV khi tim không có khả năng cấp máu tối thiểu theo nhu cầu cơ thể ở trạng thái hoàn toàn nghỉ.
 - + Theo diễn biến của bệnh: suy tim cấp và suy tim mạn tính
 - + Theo vị trí tim suy: suy tim trái, suy tim phải và suy tim toàn bộ.
- Theo chuyển hóa năng lượng trong tim :
 - + Suy tim do giảm sản xuất năng lượng: thường gặp trong tất cả những trường hợp máu nuôi tim giảm dẫn đến thiếu oxy tế bào cơ tim.
 - + Suy tim do giảm tích trữ năng lượng: giảm sản xuất creatin do mất cân bằng K^+ và Na^+ trong cơ tim.
 - + Suy tim do rối loạn sử dụng năng lượng: thường gặp trong những trường hợp cơ tim bị thoái hóa, viêm cơ tim làm cấu trúc actin - myosin và ATP-ase cơ tim bị biến đổi.
- Theo cơ chế sinh lý bệnh:
 - + Suy tim quá tải: do lượng máu về tim quá nhiều (quá tải về thể tích) như trong những trường hợp hở van 2 lá, lao động nặng, ưu năng tuyến giáp trạng, sốt cao kéo dài hoặc do lực cản tăng (quá tải do tăng áp lực phía trước) như trong bệnh xơ hóa phổi gây suy tim phải, cao huyết áp, co động mạch chủ gây suy tim trái.
 - + Suy tim do bệnh lý ở bản thân tim: suy do mạch vành và suy không do mạch vành.

Suy tim do mạch vành: máu nuôi dưỡng tim chủ yếu dựa vào động mạch vành, riêng lớp nội tâm mạc là được máu trong buồng tim nuôi dưỡng trực tiếp. Mạch vành suy có thể do xơ vữa hậu quả của xơ vữa mạch xảy ra ở toàn thân.



Mạch vành nhỏ nên dễ bị tắc nghẽn hơn các mạch khác. Các mảng xơ vữa làm cho lòng mạch bị thu nhỏ lại và gây tắc khi có cục huyết khối tuy rất nhỏ. Các nhánh nối thông của mạch vành lại rất nghèo nàn. Tim bị thiếu máu, thiếu oxy gây rối loạn quá trình oxy hóa khử và tích tụ các sản phẩm chuyển hóa dẫn đến một phần cơ tim bị hoại tử đó là nhồi máu cơ tim.

Suy tim không do mạch vành: suy tim do thiếu vitamin B1 làm cho tế bào không đưa được acetyl CoA vào chu trình Krebs. Suy tim do ngộ độc K^+ , Ca^{2+} , Na^+ . Suy tim do cơ chế miễn dịch như thấp tim và viêm cơ tim dị ứng. Suy tim do nhiễm độc và nhiễm khuẩn. Suy tim do rối loạn dẫn truyền : loạn nhịp, rung nhĩ, rung thất...

1.4.3. Cơ chế bệnh sinh của những biểu hiện suy tim trái

- Khó thở: là biểu hiện thường thấy nhất. Cơ chế của khó thở là:

+ Do trong suy tim có thiếu oxy vì lưu lượng tim giảm, CO_2 tăng trong máu.

+ Do tim trái suy gây ứ máu ở mao mạch phổi chèn ép phế nang làm khả năng trao đổi khí của phổi giảm, tính co bóp đàn hồi của phổi giảm, phế nang sinh hoạt giảm, từ đó kích thích dây thần kinh X gây co thắt cơ trơn phế quản nên khó thở. Nếu khi có thêm suy tim phải thì triệu chứng khó thở lại giảm vì máu sẽ ứ tĩnh mạch, ít về phổi hơn. Những cơn khó thở của suy tim trái thường xảy ra ban đêm vì lúc này thần kinh X dễ bị kích thích.

- Phù phổi cấp: là biến chứng nguy hiểm nhất của suy tim trái. Cơ chế của phù phổi cấp:

+ Tim phải còn khỏe bất chợt tăng cường co bóp làm cho lượng máu về phổi quá nhiều gây tăng áp lực thủy tĩnh trong mao mạch phổi.

+ Do ứ máu, thiếu oxy nên thành mao mạch phổi tăng tính thấm làm cho huyết tương và hồng cầu thoát vào phế nang gây phù phổi.

- Phế dung sinh hoạt giảm: do ứ máu ở phổi làm phổi mất tích đàn hồi của phổi gây nên rối loạn thông khí.

- Các biểu hiện khác:

+ Tốc độ tuần hoàn qua phổi chậm do mao mạch phổi giãn.

+ Thở nhịp Cheynes - Stockes.

+ Tràn dịch phế mạc do áp lực tĩnh mạch phổi tăng và do viêm.

1.4.4. Cơ chế bệnh sinh của những biểu hiện suy tim phải

Bệnh sinh của suy tim trái là do ứ máu ở phổi, còn bệnh sinh của suy tim phải là do ứ máu ở ngoại biên.

- Rối loạn chức năng gan: gan to ra lại nhỏ lại khi nghỉ ngơi gọi là gan đàn xẹp. Sau đó thiếu oxy kéo dài gây nên thoái hóa mỡ gan rồi tổ chức xơ phát triển dẫn đến xơ gan. Cuối cùng tuần hoàn gan bị ứ trệ tạo nên báng nước.

- Phù: do áp lực tĩnh mạch tăng, giảm áp lực keo và tăng tính thấm thành mao mạch.
- Khối lượng tuần hoàn trong suy tim phải bao giờ cũng tăng do máu ứ lại ở tĩnh mạch trong gan, ruột nên máu qua thận kém làm giảm bài tiết nước muối.
- Xanh tím: do hemoglobin không được bão hoà oxy và do ứ trệ máu gây giãn các mao mạch và tĩnh mạch.

1.5. Rối loạn một số chỉ tiêu hoạt động khi tim suy

1.5.1. Giảm lưu lượng

Khi tim suy, khả năng co bóp của cơ tim giảm nên không bơm hết máu vào hệ động mạch nên cung lượng tim (thể tích tâm thu) giảm. Trong giai đoạn này, bằng các cơ chế thích nghi cơ thể duy trì cung lượng tim ở mức bình thường :

- Sợi cơ tim giãn dài do hậu quả của ứ máu trong thất. Tuy sức bơm của tim có tăng ở giai đoạn đầu nhưng nếu kéo dài thì trương lực cơ tim giảm, gây tăng áp lực mao mạch phổi và ứ đọng máu ở phía trên tim.
- Thất dày lên nhằm tăng sức bóp của tim nhưng do tăng áp lực vì sức cản và do mao mạch hoạt động lại không tăng gây nên thiếu máu nuôi dưỡng cơ tim, chức năng co bóp của tim cũng giảm dần.
- Nhịp tim nhanh nhưng sức bóp của tim yếu nên dù tim đập nhanh lưu lượng tim cũng không tăng. Hơn nữa tim đập nhanh thời gian tâm trương ngắn, tim càng thiếu máu nuôi dưỡng cơ tim vì máu cung cấp cho mạch vành ở thì tâm trương.
- Co mạch ngoại vi để duy trì huyết áp, nhưng hậu quả của nó lại làm tăng sức cản ngoại vi, khiến cho tim càng dễ suy.

1.5.2. Tăng thể tích máu

Trong suy tim, thể tích máu tăng vì máu ứ ở hệ tĩnh mạch và máu qua thận ít nên chức năng lọc của thận giảm dẫn đến giữ muối và nước. Suy tim cơ thể luôn bị thiếu oxy, tuỷ xương bị kích thích nên tăng sinh hồng cầu. Vì vậy thể tích máu trong suy tim tăng cả về số lượng lẫn chất lượng.

1.5.3. Giảm tốc độ tuần hoàn

Do sức bóp của tim giảm và hệ tĩnh mạch bị giãn và ứ máu (tình trạng ứ máu ở hệ tĩnh mạch phổi trong suy tim trái và ứ máu ở hệ tĩnh mạch ngoại vi trong suy tim phải)

1.5.4. Huyết áp động mạch giảm

Huyết áp động mạch giảm, lưu lượng tim và sức cản ngoại vi giảm. Nhưng huyết áp tĩnh mạch bao giờ cũng tăng vì tình trạng ứ máu trong suy tim.



2. RỐI LOẠN HOẠT ĐỘNG CỦA HUYẾT QUẢN

2.1. Xơ vữa động mạch

Là tình trạng cholesterol đọng ở giữa các lớp áo của mạch tạo thành mảng, gây nên thoái biến vách mạch, gây nên xơ hoá, cùng với hiện tượng xơ hoá là lắng đọng calci làm cho thành mạch dày lên và cứng. Do kém được nuôi dưỡng nên các mảng xơ bị vữa ra (loét, sùi) tạo điều kiện để bạch cầu tập trung tại đó gây nên hẹp lòng mạch và hình thành huyết khối dẫn đến tắc hoặc phình mạch gây nên vỡ.

– Cơ chế bệnh sinh của xơ vữa mạch:

Cholesterol tồn tại và lưu thông trong máu nhờ gắn với protid để tạo thành lipo-protein. Bằng siêu ly tâm phân lớp lipoprotein theo tỷ trọng, người ta thu được 4 loại tùy theo tỷ lệ giữa lipid và protein: VLDL (very low density lipo-protein), LDL (low density lipoprotein), IDL (Intermediate density lipo-protein) và HDL (High density lipo-protein).

VLDL chứa nhiều lipid từ gan ra máu được các mô sử dụng phần lớn lipid nên VLDL trở thành LDL. Các tế bào thu nhận cholesterol nhờ thụ thể với LDL ở trên bề mặt tế bào. LDL vận chuyển cholesterol từ máu đến các mô, do đó dễ gây lắng đọng cholesterol ở thành mạch. Tăng LDL máu là hiện tượng rất đáng lo ngại.

Do các tế bào thiếu u thụ thể để tiếp nhận cholesterol từ LDL (do di truyền không tổng hợp được thụ thể đặc hiệu với LDL) hoặc khẩu phần ăn quá thừa chất này dẫn đến hậu quả chung là nồng độ cholesterol ở dạng LDL tăng trong máu gây nên xơ vữa động mạch: HDL giúp vận chuyển cholesterol từ tổ chức đến gan để thoái hóa, cho nên HDL có tác dụng bảo vệ thành mạch, có tác dụng chống lại tác hại của LDL.

– Biến chứng của xơ vữa mạch.

Mạch kém khả năng đàn hồi, kém bền nên mạch dễ vỡ, lòng mạch hẹp do mảng xơ vữa làm cho lưu lượng máu giảm, dễ tắc mạch, hình thành huyết khối nơi xơ vữa và có thể bong ra trôi theo dòng máu gây tắc đột ngột ở não, ở tim...

– Điều kiện thuận lợi cho sự lắng đọng cholesterol ở thành mạch:

- + Thiếu vitamin C giảm giáng hóa cholesterol.
- + Thiếu các enzym trong lysosome như cholesterol hydrolase.
- + Stress làm huy động mỡ gây tăng mỡ trong máu.
- + Tăng huyết áp dễ gây xơ vữa động mạch.
- + Tổn thương ở vách mạch do hoá chất (nicotin làm tăng cholesterol trong máu), do cơ học (cung động mạch chủ, chỗ động mạch phân nhánh hoặc các vị trí của động mạch ít di động như thành sau động mạch chủ) dễ tạo nên cục huyết khối.
- + Tăng đường huyết và tiểu đường.
- + Béo phì sinh lý.

+ Ít hoạt động thể lực.

2.1.2. Bệnh cao huyết áp

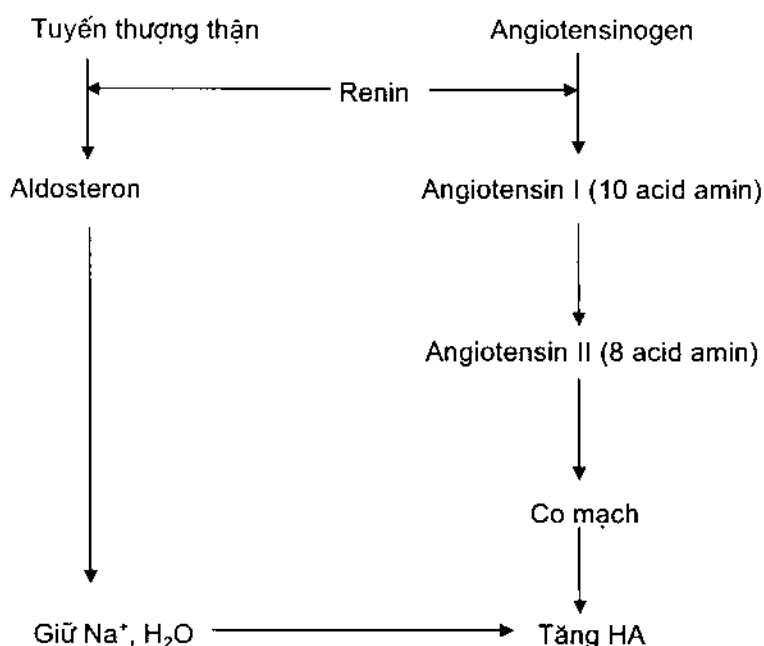
Huyết áp phụ thuộc vào cung lượng tim và sức cản ngoại vi. Vì vậy, cao huyết áp là do cung lượng tim hoặc tăng sức cản ngoại vi, hoặc tăng cả hai yếu tố đó. Cao huyết áp được chia làm hai loại :

– Cao huyết áp nguyên phát (cao huyết áp triệu chứng): nguyên nhân chưa rõ, chiếm tỷ lệ 90 - 95%. Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng cùng với một số tác nhân môi trường như chế độ ăn nhiều muối natri, stress và béo phì.

Chế độ ăn nhiều muối natri là nguyên nhân làm tăng thể tích của tuần hoàn dẫn đến tăng cung lượng tim. Stress kích thích trực tiếp hệ thống thần kinh giao cảm, tiết catecholamin làm tăng sức bóp của tim (tăng cung lượng tim) và làm co hệ thống mạch ngoại vi (tăng sức cản ngoại vi). Béo phì do insulin có tỷ lệ cao mắc bệnh cao huyết áp do tăng hấp thu natri, tăng nhạy cảm với aldosteron và angiotensin II, kích thích hoạt động thần kinh giao cảm, tăng tiết endothelin I làm co tế bào cơ trơn thành mạch.

– Cao huyết áp thứ phát: do xơ cứng động mạch hoặc xơ vữa động mạch làm giảm khả năng đàn hồi của thành mạch gây tăng sức cản ngoại vi.

+ Do thiếu máu thận: thiếu máu thận dẫn đến thiếu oxy ở bộ máy cận cầu thận làm nó tiết renin tác động lên angiotensinogen, (một protein) do gan sản xuất để tạo ra angiotensin I (một peptid) có 10 acid amin, rồi chất này biến thành angiotensin II có 8 acid amin làm co mạch gây tăng huyết áp và kích thích thượng thận tiết aldosteron gây giữ natri và giữ nước làm tăng huyết áp.





- + Do nội tiết: u thượng thận làm nồng độ catecholamin tăng cao trong máu, hội chứng Conn làm tăng tiết aldosteron và hội chứng Cushing làm tăng tiết glucocorticoid và mineralocorticoid gây giữ Na^+ .

3.3. Hạ huyết áp

Do giảm cung lượng tim và giảm sức cản ngoại vi. Các trạng thái bệnh lý thường gặp là:

- **Trụy mạch:** là tình trạng huyết áp tụt xuống rất thấp một cách đột ngột, có thể xuống số không do giãn mạch, đặc biệt hệ tĩnh mạch gây nên thiếu oxy trầm trọng, nhất là ở não làm xây xẩm, tối mắt, bủn rủn cơ. Nếu có nguyên nhân do tim thì gọi là trụy tim mạch.

Giãn mạch đột ngột có thể do trung tâm vận mạch bị tê liệt trong nhiễm khuẩn và ngộ độc nặng bởi độc tố của vi khuẩn, có thể do tại mạch khi ngộ độc các chất gây giãn mạch (thuốc). Ngoài ra có thể do thiếu máu não khi thay đổi tư thế từ nằm sang đứng đột ngột, khi chọc rút quá nhanh nước báng (nước màng phổi) làm giảm khối lượng máu lưu thông.

- **Sốc:** là tình trạng suy sụp chức năng tuần hoàn do rối loạn nặng nề về huyết động học và chuyển hóa làm cho các cơ quan quan trọng của cơ thể như tim, não không được nuôi dưỡng. Sốc và trụy tim mạch đều có huyết áp giảm, nhưng trong sốc huyết áp giảm không đột ngột và thường diễn biến theo một quá trình bao gồm giai đoạn thích ứng bằng các phản ứng bù trừ và tích cực như huyết áp tăng, hô hấp tăng giai đoạn ức chế không còn khả năng thích ứng thể hiện bằng các phản ứng mất bù trừ như huyết áp giảm, hô hấp giảm, mạch nhanh.

Phân loại sốc theo nguyên nhân: Sốc mất máu, sốc chấn thương, sốc phản vệ, sốc nhiễm khuẩn, sốc bỏng.

+ **Sốc mất máu:** nếu lượng máu mất quá lớn ($> 30\%$): bị sốc do cơ chế thích nghi không kịp. Điều trị chủ yếu là bù đủ và kịp thời khối lượng tuần hoàn đã mất. Nếu không, nạn nhân sẽ lâm vào tình trạng suy sụp mọi chức năng của cơ thể, biểu hiện qua huyết áp hạ.

+ **Sốc chấn thương:** cơ chế bệnh của sốc chấn thương bao gồm yếu tố khởi phát bởi đau đớn do chấn thương, kết hợp với mất máu và nhiễm độc bởi các tổ chức dập nát. Sốc chấn thương có giai đoạn hưng phấn thần kinh trung ương (giai đoạn sốc cương) thể hiện bằng các triệu chứng tăng huyết áp, tăng nhịp tim, tăng thông khí... tăng tốc độ máu lưu thông, tiếp sau đó chuyển sang giai đoạn ức chế (giai đoạn sốc nhược) với những biểu hiện của sự suy sụp các chức năng của cơ thể.

+ **Sốc bỏng:** cơ chế bệnh sinh của sốc bỏng là sự kết hợp của đau rát, thoát huyết tương, máu cô và nhiễm độc bởi các chất chuyển hóa.

+ **Sốc nhiễm khuẩn:** giảm khối lượng máu lưu thông: Endotoxin của vi khuẩn có vai trò khởi phát gây rối loạn vận mạch, co thắt hệ tĩnh mạch dẫn đến ứ đọng máu ở mao mạch.

Như vậy, nguyên nhân và diễn biến lúc đầu của sốc có khác nhau nhưng khi đã phát triển toàn phát thì tất cả các loại sốc đều có những dấu hiệu chung

là rối loạn vi tuần hoàn như hội chứng bùn máu, hội chứng thoát huyết tương và đông máu lan tỏa nội mạch và sốc. Hậu quả là thiếu oxy tổ chức, đặc biệt là ở não và tim. Tế bào của các tổ chức chết vì tình trạng rối loạn chuyển hóa, nhiễm toan và nhiễm độc.

- Ngất: là tình trạng bệnh lý mất tri giác trong một thời gian ngắn do thiếu máu não đột ngột, thường là tự hồi phục.

Các triệu chứng trước khi ngất là choáng váng, xây xẩm mặt mày, chân tay rã rời, mặt tái nhợt, vã mồ hôi, thở chậm... Cơ chế bệnh sinh là do thiếu máu não, làm não thiếu oxy đột ngột gây nên mất tri giác và rối loạn các trung tâm vận mạch, hô hấp, thực vật...

Ngất có thể do tim như hưng phấn dây X, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, loạn nhịp tim, hở van động mạch chủ,... do ngoài tim như các phản xạ gây giãn mạch, thay đổi tư thế đột ngột, cao huyết áp làm cản trở máu từ tim lên não.

Như vậy, cơ chế bệnh sinh của ngất và trụy tim mạch giống nhau là đều thiếu máu não, nhưng ngất xảy ra ở người bình thường còn trụy mạch thường xảy ra ở những người đã có sớm các quá trình bệnh lý (nhiễm trùng, mất nước, ngộ độc...).

- Hôn mê: là tình trạng mất tri giác, xảy ra từ từ và không tự hồi phục được, gặp ở một số trường hợp có bệnh lý nặng.



SINH LÝ BỆNH TIÊU HÓA

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. *Trình bày được các yếu tố tham gia gây loét dạ dày tá tràng.*
2. *Trình bày được nguyên nhân, cơ chế, hậu quả của ỉa lỏng (tiêu chảy) cấp.*
3. *Trình bày được nguyên nhân và bệnh sinh của tắc ruột.*
4. *Nêu được các hậu quả khi ruột giảm hấp thu.*

Ống tiêu hóa gồm nhiều đoạn (miệng, thực quản, dạ dày, ruột) nhưng đều có chung nhiệm vụ là chuyển hoá các thức ăn từ các dạng phức tạp thành các chất có thể hấp thu được để nuôi dưỡng cơ thể. Vì thế những trường hợp bệnh lý của ống tiêu hóa có ảnh hưởng rõ rệt đến các chức phận khác của cơ thể, ngược lại bệnh lý của hệ thống khác cũng ảnh hưởng đến quá trình tiêu hóa.

Ống tiêu hóa có những đặc điểm chung về cấu trúc và chức năng:

- *Cấu trúc của ống tiêu hóa:*

- Niêm mạc: gồm nhiều tế bào tuyến và đặc biệt là các tế bào tiết chất nhầy với nhiệm vụ bảo vệ đường tiêu hóa.
- Dưới niêm mạc: được cấu trúc bởi các mô lỏng lẻo cùng với một hệ thống lưới mao mạch dày đặc với vai trò nuôi dưỡng và vận chuyển.
- Cơ trơn: bao gồm nhiều lớp với tác dụng nhào trộn và vận chuyển thức ăn.
- Thanh mạc: có tác dụng làm giảm ma sát và chống dính.

- *Chức năng của ống tiêu hóa:*

- Co bóp: chủ yếu là nhào trộn và đẩy thức ăn từ trên xuống dưới, còn chức năng nghiền nát thức ăn thì không đáng kể.
- Tiết dịch: tiết các hormon, các chất bảo vệ và đặc biệt tiết ra enzym tiêu hóa để chuyển thức ăn thô thành những chất có thể hấp thu được qua màng ruột.
- Hấp thu: Chuyển các chất dinh dưỡng trong thức ăn đã được tiêu hóa qua niêm mạc ruột vào trong máu.
- Chức phận bài tiết: nhằm đào thải một số chất cặn bã theo phân ra ngoài cơ thể.

Ở mỗi đoạn của ống tiêu hóa các chức năng trên không quan trọng ngang nhau: như chức năng nhào trộn chủ yếu ở dạ dày trong khi đó chức năng tiêu hóa và hấp thu được thực hiện chủ yếu ở ruột non...

Rối loạn chức phận tiêu hóa có thể xảy ra ở bất cứ đoạn nào với sự biểu hiện thay đổi về cấu trúc và chức năng của ống tiêu hóa. Nhưng phổ biến và quan trọng là những rối loạn tại dạ dày và ruột.

1. RỐI LOẠN TIÊU HÓA TẠI DẠ DÀY

Dạ dày là đoạn phình to nhất của ống tiêu hóa, dạ dày có chức năng chính là co bóp và bài tiết dịch, bởi vậy bệnh lý thường gặp nhất của dạ dày là rối loạn co bóp và rối loạn tiết dịch.

1.1. Rối loạn co bóp của dạ dày

Co bóp của dạ dày giúp nhào trộn và chuyển thức ăn xuống tá tràng vì thế rối loạn co bóp của dạ dày thường có hai biểu hiện là tăng co bóp hay giảm co bóp, kèm với tăng hay giảm trương lực.

1.1.1. Tăng co bóp

- *Nguyên nhân thường gặp:*
 - Do viêm nhiễm: viêm dạ dày.
 - Do tắc cơ học : tắc môn vị giai đoạn đầu.
 - 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 hoặc thức ăn bị nhiễm khuẩn, ôi thiu.
 - Dùng một số thuốc kích thích dạ dày như histamin, cholin...
- *Hậu quả:* thành dạ dày áp chặt vào nhau gây tăng áp ở vùng túi hơi, gây nên triệu chứng ợ hơi, cảm giác nóng rát, đau tức, nôn... Đồng thời dạ dày co bóp nhanh mạnh nên thức ăn bị đẩy nhanh xuống tá tràng trong khi dịch tụy và dịch mật tiết không kịp dẫn tới rối loạn tiêu hóa.

1.1.2. Giảm co bóp

- *Nguyên nhân:*
 - Tâm lý: lo lắng, sợ hãi...
 - Cản trở cơ học kéo dài: u sẹo, dị vật... lúc đầu tăng co bóp nhưng không thắng được trở ngại và dẫn đến giảm co bóp.
 - Mất thăng bằng thần kinh thực vật như ức chế thần kinh phế vị, cường giao cảm, có thể gặp khi phẫu thuật cắt hai dây phế vị (trong điều trị loét dạ dày) hoặc sau các phẫu thuật lớn trong ổ bụng.
- *Hậu quả:* do giảm trương lực và nhu động nên thức ăn lưu thông chậm với các triệu chứng đầy bụng và khó tiêu.

1.2. Rối loạn chức năng tiết dịch

1.2.1. Cân bằng tiết dịch

- Thành phần dịch tiết dạ dày: niêm mạc dạ dày có 3 loại tế bào tiết dịch, loại tiết acid chlohydric, tế bào tiết tiền pepsinogen và tế bào tiết nhầy.



- pH 1,5 - 3 ở người khỏe mạnh bình thường, nếu pH < 3,5 có acid tự do và pH 3,8 - 8 chỉ có HCl kết hợp (quy ước).
 - Số lượng: bình thường 2.000 - 3.000 ml/24.
 - Chất hữu cơ:
 - + Pepsin ; hoạt động mạnh khi pH 1,6.
 - + Lipase.
 - + Enzym đông sữa, kết tủa casein.
 - Chất nhầy bảo vệ niêm mạc.
 - Chất vô cơ: Na^+ (10 - 120 mEq/l), K^+ (5 - 10 mEq/l), Mg^{2+} (0 - 2 mEq/l), Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , Cl^- .
 - Độ acid toàn phần 50 - 60 mEq/l tức là 0,182% - 0,214% HCl - độ acid tự do 45 - 50 mEq/l (1,164% - 0,182% HCl).
 - **Dịch nhầy của dạ dày**
 - Chất nhầy do tế bào biểu bì bề mặt dạ dày tiết dưới 2 hình thức:
 - + Tan trong dịch dạ dày
 - + Bám vào niêm mạc dạ dày.
 - Dịch nhầy là một loại glycoprotein, có độ nhớt cao, hình thành một lớp mỏng bám chặt lấy niêm mạc dạ dày.
 - Các yếu tố ảnh hưởng đến tiết dịch nhầy: yếu tố cơ học, hoá học và có lẽ cả yếu tố thần kinh.
 - Tác dụng của dịch nhầy:
 - + Bảo vệ dạ dày bằng cách bao bọc dịch vị vào trong một bình kín, chất này hình thành một màng che chở niêm mạc chống lại sức tiêu huỷ của pepsin và acid chlohydric.
 - + Dịch nhầy có pH cao cho nên đối với môi trường acid nó hình thành một chất đệm, một phần acid tiết ra bị dịch nhầy trung hoà và hình thành các muối đó là phần acid liên kết, phần acid còn lại không liên kết gọi là acid tự do.
- Acid tự do + acid liên kết = acid toàn phần. Vậy dịch nhầy là một thứ dự trữ kiềm của dạ dày.
- + Dịch nhầy còn bảo vệ niêm mạc dạ dày chống những chấn thương cơ học và bảo vệ vitamin B_{12} khỏi bị phá huỷ.

1.2.2. Rối loạn tiết dịch dạ dày

Thay đổi thành phần tiết dịch là biểu hiện quan trọng của rối loạn hoạt động dạ dày do đó thăm dò tiết dịch là thử nghiệm cần thiết trong các trạng thái bệnh lý của dạ dày.

• *Một vài thăm dò chính về tiết dịch vị*

Đo lượng acid tiết ra tối đa do bị kích thích:

- Đó là PAO hay MAO (Peak acid output hay Maximal acid output). Lượng acid tiết ra tối đa do kích thích nói lên khối lượng và độ nhạy của tế bào hữu hiệu.
- Tỷ số BAO/PAO : thường 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.

Người ta có thể đo nồng độ pepsinogen trong máu để đánh giá tình trạng tiết dịch của dạ dày vì sau khi được tiết và hoạt động tại dạ dày thì nó cũng được tiết vào máu để rồi thải ra nước tiểu.

- Thử nghiệm histamin: histamin có tác dụng mạnh và trực tiếp lên các tế bào tiết HCl. Để tránh những tác dụng phụ xấu của histamin người ta dùng kèm với thuốc antihistamin hoặc dùng một chất đồng phân (33 aminoethyl pyrazol).
- Thử nghiệm dùng gastrin tự nhiên hay tổng hợp như (Pentagastrin là chất kích thích hoàn hảo nhất vì liều dùng rất ít (2 - 6 µg/kg) và không có tác dụng phụ xấu.
- Thử nghiệm insulin: insulin gây hạ đường huyết và tăng tiết dịch qua thần kinh X. Để tránh nguy hiểm của hạ đường huyết người ta dùng chất (2 desoxy - D - glucose) có tác dụng trên phó giao cảm mà không ảnh hưởng tới đường huyết. Gần đây một số tác giả nghiên cứu quá trình tiết dịch ban đêm không có kích thích nó tự nhiên hơn và cho hoạt động bình thường của các tuyến gọi là bài tiết cơ bản. Đo lưu lượng acid cơ bản (BAO Basal acid output): lượng acid cơ bản phản ánh tế bào thành và cường độ kích thích thường trực tối thiểu của thần kinh nội tiết.

• *Trạng thái tăng tiết dịch, tăng acid:*

Tăng tiết dịch, tăng acid, khi độ acid trong dịch vị >100 mEq/l đối với thử nghiệm histamin. Acid toàn phần và acid tự do đều tăng song song và thường tăng cả thể tích tiết dịch.

- Nguyên nhân:

- + Sinh lý 0,5% người thường khỏe mạnh có tăng tiết.
- + Bệnh lý: loét dạ dày tá tràng, môn vị.
- Hội chứng Zollinger - Ellison: tuyến tụy tiết một chất tương tự gastrin làm thường xuyên tăng tiết dịch vị (thử nghiệm kích thích dạ dày dịch vị không tăng thêm).
- Viêm đường ruột, viêm ống mật: đôi khi gây tăng tiết dịch, tăng acid do tác dụng phản xạ thần kinh.
- Viêm dạ dày mới bị: đôi khi thấy tăng acid nhưng giảm tiết dịch (có lẽ do viêm mà có giảm toàn bộ cả chất nhầy và acid).



- **Giảm tiết dịch, giảm acid:**

Giảm acid khi độ acid trong dịch vị giảm xuống dưới 20 mEq/l có thể do giảm số lượng tế bào tiết acid, hay tăng tiết dịch nhầy trung hoà mất acid hoặc phối hợp cả hai.

- Nguyên nhân:

- + Sinh lý 4% số người khỏe mạnh giảm tiết

- + Bệnh lý:

- . Ngoài dạ dày: các trường hợp mất nước như sốt cao, nhiễm khuẩn, ỉa lỏng...

- . Rối loạn dinh dưỡng: thiếu ăn, thiếu sinh tố.

- . Bệnh nội tiết: thiếu năng tuyến giáp, thượng thận, tuyến yên.

- . Xúc động tâm lý: lo buồn.

- . Tại dạ dày: viêm dạ dày vì có tăng tiết chất nhầy.

- **Không có acid:** là trạng thái không có acid tự do trong dịch vị do tổn thương nặng niêm mạc dạ dày.

- Không có acid giả hay không có acid hóa học khi không có acid tự do song vẫn có acid liên kết, niêm mạc dạ dày vẫn còn tiết một ít acid, nhưng quá ít nên bị dịch nhầy kết hợp hết.

- Không có acid thật hay không có acid tế bào (không có acid tự do và acid kết hợp). Niêm mạc dạ dày chỉ có tiết dịch nhầy thường gặp trong viêm teo niêm mạc dạ dày, trong ung thư dạ dày, giang mai dạ dày, thiếu máu ác tính, thiếu vitamin B1... đôi khi thấy ở một số người già.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

2.1. Cân bằng tiết dịch dạ dày

Quá trình tiết dịch dạ dày có chứa một mâu thuẫn giữa tiết chất nhầy có tính chất bảo vệ niêm mạc dạ dày và tiết pepsin, HCl có tính chất tiêu huỷ niêm mạc đó. Niêm mạc dạ dày tồn tại được và quá trình tiêu hóa vẫn hoàn thành là nhờ sự cân bằng của hai quá trình bảo vệ và tiêu huỷ. Theo quan niệm này thì loét dạ dày tá tràng được coi như là kết quả của sự tấn công của pepsin và HCl qua hàng rào phòng ngự chất nhầy.

- Nguyên nhân của mất cân bằng:

- + Pepsin và HCl tiết ra nhiều trong khi chất nhầy vẫn tiết bình thường.

- + Hoặc do chất nhầy giảm xuống trong khi enzym pepsin và HCl không tăng.

- + Hoặc phối hợp cả hai.

Vấn đề đặt ra là tại sao có sự mất cân bằng như vậy? Tại sao vết loét lại hay ở một chỗ nhất định như ở bờ cong nhỏ, ở hành tá tràng? Đến nay người ta

thấy có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tiết dịch dạ dày và từ đó nêu lên nhiều giả thuyết về nguyên nhân và bệnh sinh các hội chứng loét dạ dày tá tràng.

2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh loét dạ dày tá tràng

- *Yếu tố thể tạng:* được coi như là yếu tố nguy cơ.

Người ta thấy trong cùng một hoàn cảnh chỉ có một số người mắc bệnh, về lâm sàng nhiều triệu chứng cho phép nghĩ đến vết loét là hậu quả của quá trình miễn dịch của cơ thể đối với một kháng nguyên nào đó.

Có tác giả thấy bệnh ở người có nhóm máu O cao hơn rõ rệt so với các nhóm máu khác.

- *Yếu tố vi khuẩn:*

Ngày nay, quan niệm cho rằng vi khuẩn có dạng hình xoắn *Helicobacter pylori* (HP) với đặc điểm (bất màu gram âm, di chuyển được, sống ký sinh ở niêm mạc dạ dày) là nguyên nhân quan trọng trong bệnh sinh cũng như tái phát viêm loét dạ dày tá tràng đã được công nhận. Vi khuẩn HP gây nên viêm dạ dày, có tính chất là một đáp ứng miễn dịch của hệ thống miễn dịch ở niêm mạc đường tiêu hóa đối với kháng nguyên của HP.

Theo một số thống kê của một số tác giả nước ngoài thì : Nếu một bệnh nhân được xác định là đã bị loét tá tràng trước đó thì khả năng nhiễm HP là 95%. Nếu bị loét dạ dày thì khả năng nhiễm HP là 70%.

Như vậy rõ ràng vi khuẩn HP là một trong những nguyên nhân quan trọng của loét dạ dày tá tràng. Chính vì vậy, hiện nay người ta cho rằng loét dạ dày tá tràng là một bệnh nhiễm khuẩn, có thể lây nhiễm, có khả năng chữa khỏi được.

- *Yếu tố nội tiết:*

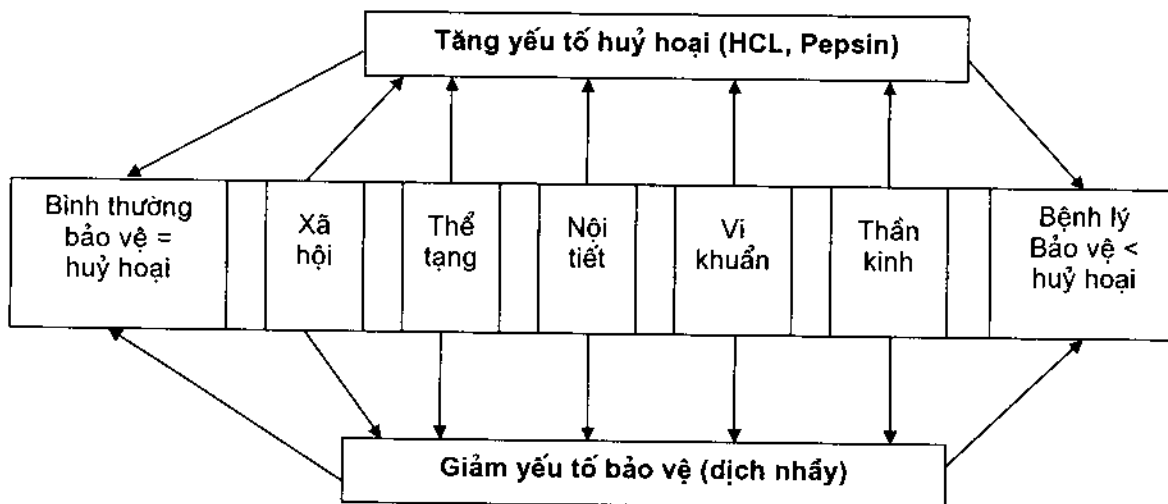
- Cơ mạch tổ của hạ khâu não → rối loạn dinh dưỡng niêm mạc dạ dày.
- Dưới tác dụng kích thích của ACTH, cortisol gây suy giảm hàng rào bảo vệ do ức chế tiết dịch dạ dày.
- Glucose huyết giảm làm tăng tiết dịch vị, vì thế loét dạ dày tá tràng có thể do tụy tăng cường hoạt động trong hội chứng Zollinger Ellison thường có kèm loét dạ dày tá tràng.

- *Yếu tố thần kinh:*

- Thuyết mất cân bằng thần kinh thực vật cho rằng:

Cường phó giao cảm gây tăng co bóp và tiết dịch đồng thời rối loạn vận mạch (co thắt mao mạch ở niêm mạc) đưa đến thiếu dưỡng niêm mạc dạ dày. Tình trạng này tạo điều kiện cho tiêu huỷ niêm mạc dạ dày bằng HCl, pepsin.

Theo thuyết thần kinh trung ương thì những yếu tố (chấn thương tâm lý, chấn thương thực thể do bỏng...) gây rối loạn điều hòa của vỏ não đối với các phủ tạng làm ảnh hưởng đến việc tiết dịch dạ dày gây nên vết loét.



Hình 1. Sơ đồ các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh sinh loét dạ dày tá tràng

2.3. Giảm tiết acid và vô toan

2.3.1. Khái niệm

Giảm acid dịch vị khi BAO giảm rõ rệt và vô toan nếu lượng acid dịch vị chỉ đạt khoảng 10% BAO bình thường kể cả khi được kích thích bằng gastrin.

2.3.2. Nguyên nhân

- Tại dạ dày: viêm dạ dày cấp do HP, viêm mạn tính ở giai đoạn niêm mạc bị teo, ung thư, thiếu máu ác tính.
- Ngoài dạ dày: các trường hợp bị mất nước, sốt cao, nhiễm khuẩn, ỉa lỏng.
- Rối loạn dinh dưỡng, thiếu vitamin B1...
- Bệnh nội tiết: thiếu năng tuyến giáp, thượng thận...
- Xúc động tâm lý: lo buồn kéo dài.

2.4. Nguyên lý và phương pháp điều trị

Từ khi phát hiện ra HP sống ký sinh trong niêm mạc dạ dày cùng phối hợp với những yếu tố nguy cơ khác thì điều trị loét dạ dày cần:

- + Diệt vi khuẩn H. pylori bằng kháng sinh.
- + Kết hợp trung hòa acid và bảo vệ niêm mạc bằng thuốc.

3. RỐI LOẠN TIÊU HÓA TẠI RUỘT

Những nguyên nhân gây rối loạn tiêu hóa tại ruột có thể ở đoạn trên (miệng, dạ dày) hay ở các cơ quan khác xa hơn (thần kinh, nội tiết); nhưng thường gặp nhất là nguyên nhân ngay tại ruột.

3.1. Rối loạn tiết dịch tại ruột

Dịch ruột và các dịch đổ vào ruột:

Dịch ruột và dịch của các tuyến phụ cận như dịch mật và dịch tụy hiệp đồng hoạt động để hoàn thành nhiệm vụ tiêu hóa.

3.1.1. Rối loạn tiết dịch mật

Mỗi ngày gan tiết ra khoảng 500 - 1000ml mật dưới tác dụng kích thích của thức ăn lên niêm mạc tá tràng. Mật tham gia vào quá trình tiêu hóa thức ăn là nhờ muối mật, với tác dụng:

- + Nhũ tương hóa mỡ giúp tiêu mỡ, thông qua mỡ hấp thu các vitamin tan trong dầu mỡ (A, D, K, E).
 - + Làm cho acid béo, cholesterol tan được
 - + Làm tăng tiết dịch mật.
 - + Kích thích ruột co bóp, tiết dịch.
 - + Có tác dụng diệt khuẩn.
- *Nguyên nhân làm giảm tiết dịch mật:*
 - Tắc mật (xem bài sinh lý bệnh chức năng gan).
 - Thiếu năng gan.
 - Thiếu mật, đúng hơn là thiếu muối mật có thể xảy ra khi tuần hoàn gan của muối mật tại hồi tràng bị giảm do bệnh của hồi tràng hoặc trong cắt đoạn hồi tràng hay khi acid mật bị kết hợp với một số chất như neomycin nên không tái hấp thu được.
 - *Hậu quả:*
 - 60% mỡ không được hấp thu (phân mỡ).
 - Thiếu các vitamin tan trong mỡ A,D,K,E.
 - Tiêu hóa kém.
 - Dễ bị chướng hơi vì mật còn có tác dụng kích thích co bóp ruột.

3.1.2. Rối loạn tiết dịch tụy

Tuyến tụy không những quan trọng về mặt nội tiết mà còn quan trọng cả về mặt ngoại tiết. Dịch tụy ngoại tiết có 3 loại chính:

- Enzym tiêu protid: Trypsinogenase, chymotrypsinogenase với tác dụng chuyển protid thành polypeptid, aminopeptidase chuyển polypeptid thành acid amin, nuclease chuyển anucleic thành nucleotid.
- Enzym tiêu mỡ: lipase.
- Enzym tiêu tinh bột amylase.



• *Cơ chế điều tiết dịch tụy:*

- Thần kinh: chủ yếu tác dụng của thần kinh X, khi bị kích thích thì giảm tiết, khi bị cắt đứt thì tăng tiết, vai trò của thần kinh trung ương tác dụng qua thần kinh X.
- Thể dịch: tụy bị kích thích bởi hai hormon của ruột secretin và pancreozymin.
 - + Secretin: do thành tá tràng tiết dưới tác dụng pH acid của dưỡng chấp từ dạ dày xuống. Secretin kích thích dịch tụy tăng tiết làm tăng thể tích dịch tụy đặc biệt là nước và hydrocacbonat, ngoài ra nó cũng kích thích tăng tiết dịch mật và insulin.
 - + Pancreozymin cũng do niêm mạc tá tràng tiết dưới tác dụng của thức ăn đã tiêu tại ruột như pepton, acid amin... nó làm tăng tiết các enzym trong dịch tụy. Hiện nay người ta sử dụng hai hormon này để thăm dò tiết dịch tụy.

• *Thiếu năng tụy:*

- Thường gặp trong viêm tụy mạn tính, chính viêm tụy mạn tính gây ra rối loạn tiêu hóa, vì thiếu dịch tụy nên protid, lipid, tinh bột không tiêu được → trong phân còn nguyên hạt bột, sợi thịt, hạt mỡ, kích thích ruột. Thiếu năng tụy thường gây ỉa lỏng, kém hấp thu nếu kéo dài gây suy dinh dưỡng. Viêm tụy mạn tính còn gây rối loạn chuyển hóa vì thiếu insulin.
- Thiếu năng tụy còn gặp trong sỏi tụy, giun, tắc ống dẫn tụy, co thắt bóng Vater.

* *Viêm tụy cấp:* đây là bệnh lý viêm hoại tử cấp diễn, viêm tụy cấp thường xảy ra ở người béo sau bữa ăn thịnh soạn (quá nhiều mỡ và protein) làm tụy tiết nhiều dịch làm tăng áp lực trong ống dẫn tụy. Bình thường các enzym của ống tụy được tiết dưới hình thức tiền men và sau khi ra khỏi tuyến mới được hoạt hóa nhưng trong trường hợp trên các enzym tràn vào tổ chức và hoạt hoá gây nên tình trạng tự tiêu và tạo ra những vùng bị ăn nát, kéo theo hàng loạt những phản ứng khác gây nên sốc.

3.1.3. Rối loạn tiết dịch ruột

Ngoài những hormon mà ruột tiết để điều hoà tiết dịch chung của ống tiêu hóa, dịch ruột cũng gồm 3 loại chính:

- Enzym tiêu đường: mantose, saccarose, lactose.
- Enzym tiêu mỡ lipase.
- Enzym tiêu protid: Trypsin và Chymotrypsin chuyển đổi peptid thành acid amin, nucleotidase - nucleotid thành nucleozid

Sự tiết dịch ruột được điều hoà bởi yếu tố cơ học, hóa học và thần kinh thể dịch.

Rối loạn tiết dịch ruột hay gặp là tăng tiết dịch kèm theo tăng co bóp gây ỉa lỏng, kém hấp thu.

3.2. Rối loạn co bóp tại ruột

Sự co bóp của ruột quyết định thức ăn qua ruột nhanh hay chậm.

Trung bình sau khi ăn 1,5 - 3 giờ thức ăn đến ruột non và nằm tại đó đến giờ thứ 6, thứ 7 thì đẩy xuống đại tràng. Ở đại tràng chất cặn bã nằm lại khoảng 24 giờ sau bữa ăn thì bị tống ra ngoài.

Rối loạn co bóp bao gồm tăng, giảm co bóp đi kèm với tăng hay giảm tiết dịch mà biểu hiện hay gặp là: ỉa lỏng, tắc ruột, kém hấp thu và táo bón.

3.2.1. Hội chứng tiêu chảy (ỉa lỏng)

Là tình trạng phân chứa nhiều nước. Phân ở dạng nhão (không thành khuôn) hay dạng lỏng tùy thuộc tỷ lệ nước trong phân. Người ta còn chia thành tiêu lỏng cấp và tiêu lỏng mạn.

Tiêu lỏng cấp là đại tiện nhanh, nhiều lần liên tiếp trong một thời gian ngắn và trong phân có chứa nhiều nước do ruột tăng co bóp, tăng tiết dịch.

Tiêu lỏng mạn: phân nhão và kéo dài trong nhiều tuần, nhiều tháng, không mất nước mà gây hậu quả chủ yếu là kém dinh dưỡng do giảm hấp thu.

3.2.1.1. Nguyên nhân

- *Tổn thương thực thể ở tế bào niêm mạc ruột do:*
 - Viêm: do ký sinh trùng, vi khuẩn và độc tố của chúng (thức ăn ôi thiu, nhiễm khuẩn) hoặc do rối loạn cân bằng vi khuẩn ở đại tràng
 - Độc chất gây tăng acid hữu cơ kích thích đại tràng; dị ứng.

- *Thiếu dịch và enzym tiêu hóa:*

Thiếu acid dạ dày (gặp trong vô toan dạ dày), thiếu enzym tụy (do tắc ống tụy hay viêm tụy mạn tính), thiếu enzym ruột (khi viêm teo niêm mạc ruột, cắt đoạn ruột, quá tải), thiếu một số enzym tiêu hóa bẩm sinh.

- *Các nguyên nhân làm tăng nhu động ruột:*

Viêm phúc mạc, viêm ruột thừa, u manh tràng, ung thư dạng carcinoide (làm ruột tiết nhiều serotonin làm tăng co bóp ruột).

3.2.1.2. Cơ chế bệnh sinh tiêu chảy

Các nguyên nhân trên đều gây tiêu chảy theo các cơ chế:

- *Ruột tăng tiết dịch:* đây là cơ chế hay gặp trong viêm ruột, nước được tiết ra từ niêm mạc ruột tăng gấp nhiều lần mức bình thường. Đặc biệt là trong viêm ruột cấp do nhiễm khuẩn, nhiễm độc như bệnh tả do phẩy khuẩn tả: ruột tiết nhiều dịch nhưng không tái hấp thu được.
- *Ruột tăng co bóp:* do nhiều thức ăn không được tiêu hóa, do vi khuẩn và độc tố vi khuẩn kích thích nên ruột tăng co bóp. Cơ chế này thường gặp ở các trường hợp viêm ruột nhiễm khuẩn, vô toan dạ dày (thức ăn xuống



chưa tiêu hóa), thiếu các dịch tiêu hóa (tụy, mật...), thức ăn khó tiêu hóa hoặc ở dạng thô làm tăng áp lực thẩm thấu trong lòng ruột, kéo nước vào.

- **Ruột giảm hấp thu:** do rối loạn tiêu hóa nên lượng nước thải theo phân tăng lên, cơ chế này thường gặp trong viêm ruột do các nguyên nhân khác nhau: cắt đoạn ruột quá dài, rối loạn cân bằng vi khuẩn...

3.2.1.3. Hậu quả

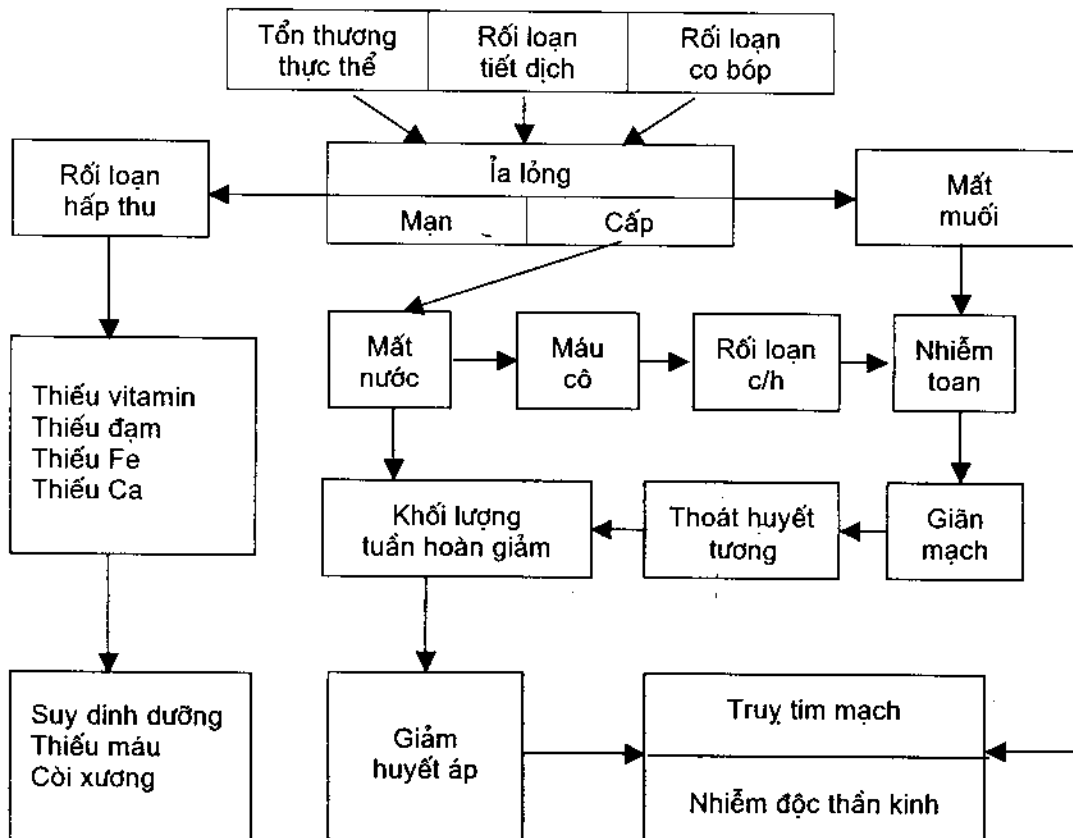
Tùy theo tiêu chảy cấp hay mạn mà có hậu quả khác nhau.

- **Tiêu chảy cấp:** Mất nước → khối lượng tuần hoàn giảm, huyết áp giảm.

Rối loạn huyết động học: máu cô đặc, rối loạn chuyển hóa, nhiễm toan.

Đồng thời với rối loạn huyết động học cơ thể còn mất những muối kiềm của dịch tụy, mật và ruột đưa đến nhiễm độc và nhiễm acid. Do rối loạn huyết động học cùng với tình trạng rối loạn chuyển hóa các chất (chuyển hóa yếm khí) làm trạng thái nhiễm acid càng nặng thêm dẫn đến nhiễm độc thần kinh. Bệnh nhân thường bị tử vong do mất nước- mất muối- nhiễm độc...

- **Tiêu chảy mạn:** Do rối loạn tiêu hóa kéo dài nên giảm khả năng tiêu hóa và hấp thu ở ruột có thể dẫn đến thiếu protein, vitamin, thiếu sắt, thiếu calci cuối cùng phát sinh thiếu máu, suy dinh dưỡng, còi xương.



Hình 2. Sơ đồ nguyên nhân cơ chế và hậu quả của ỉa lỏng

• **Điều trị:**

- Tiêu chảy cấp: bù kịp thời lượng nước và điện giải bị mất (bằng đường uống hoặc truyền), chống nhiễm trùng nhiễm độc, điều trị nguyên nhân và cho chế độ dinh dưỡng thích hợp.
- Tiêu chảy mạn: điều trị nguyên nhân, chống suy dinh dưỡng (Plasma, dung dịch acid amin, vitamin và chế độ ăn giàu dinh dưỡng).

3.2.2. Hội chứng tắc ruột

Định nghĩa: đó là tình trạng một đoạn ruột nào đó không lưu thông, khiến phía trên bị căng giãn do ứ trệ các chất ở phía trên ruột.

- **Nguyên nhân:** người ta chia làm hai nhóm nguyên nhân chính
 - Nguyên nhân cơ học: thắt, xoắn, thoát vị, búi giun, u dây chằng, sẹo.
 - Nguyên nhân chức phận: mất thăng bằng thần kinh thực vật, cường phó giao cảm hoặc tê liệt thần kinh làm giãn một đoạn ruột.
- **Diễn biến:** ban đầu đoạn ruột trên chỗ tắc tăng co bóp để thắng chướng ngại vật biểu hiện bằng cơn đau bụng dữ dội từng đợt có hiện tượng rắn bò ở thành bụng trong khi đó ở đoạn dưới chỗ tắc lại giảm co bóp, sau đó ruột chướng hơi vì nuốt khí và lên men của vi khuẩn (thức ăn không được tiêu hóa bị thối rữa sinh nhiều chất độc), giảm hấp thu, ứ các dịch tiết của ruột, cuối cùng là sốc do hậu quả tổng hợp của đau đớn và mất nước nhiễm độc...
- **Hậu quả tắc ruột:** tùy vị trí tắc ở cao hay thấp.
 - Tắc ruột, bệnh nhân nôn nhiều dẫn đến mất nước, mất dịch ruột. Nếu tắc ở môn vị bệnh nhân nôn nhiều nên mất cả acid dịch vị nên bị nhiễm kiềm.
 - Tắc ở tá tràng: nôn ra dịch ruột (kiềm) gây nên nhiễm độc acid, máu cô, rối loạn huyết động học, huyết áp giảm.
 - Tắc ở phân thấp: biểu hiện nhiễm độc sớm hơn và nặng hơn.
- **Nguyên tắc điều trị:**
 - Bù nước và duy trì cân bằng acid - bazơ.
 - Chống căng ruột trên chỗ tắc và giải quyết nguyên nhân.

3.2.3. Táo bón

Là tình trạng khó hoặc không đi ngoài được, phân nằm lâu trong đại tràng hơn bình thường.

- Nguyên nhân: tắc nghẽn cơ học (chướng ngại vật, u sẹo, cơ thắt) thói quen nhịn lâu ngày (đại tràng mất tính cảm thụ) chế độ ăn nhiều thịt, đường, ít rau (thể tích phân nhỏ, không đủ kích thích), giảm cường tính ở ruột già (người béo, người già)...
- Hậu quả: Phân ở lại lâu trong đại tràng trở thành một nguồn kích thích gây nên những rối loạn thần kinh (cáu kỉnh, dễ tức giận, mệt mỏi, tức bụng), cản trở đường tiêu hóa gây trĩ và sa trực tràng.



4. RỐI LOẠN HẤP THU

Hội chứng kém hấp thu được coi như tình trạng thiếu năng tiêu hóa. Vì thế điều kiện để hấp thu được là: thức ăn phải được biến hoá đầy đủ thành dạng có thể hấp thu được (phụ thuộc vào chất lượng dịch tiêu hóa như nước bọt, dịch dạ dày và thời gian tồn lưu của thức ăn trong ruột non); niêm mạc hấp thu phải lành lặn đủ rộng và cung cấp đủ máu; enzym tiêu hóa phải đủ.

4.1. Sự hấp thu ở các đoạn của ống tiêu hóa

- Miệng: chỉ hấp thu một số chất morphin, adrenalin...
- Thực quản: không có sự hấp thu.
- Dạ dày: hấp thu hạn chế nước, muối, đường đơn, rượu...
- Ruột non: nơi có quá trình hấp thu mạnh nhất: nước, các chất hoà tan, acid amin và dipeptid, acid béo, monoglyxerid, monosaccharid (glucose, fructose...)
- Ruột già chủ yếu hấp thu nước và một số sản phẩm chuyển hóa của vi khuẩn, NH_3 , Indol, vitamin K.

4.2. Sự hấp thu các chất

Quá trình hấp thu bao gồm cả các thức ăn, muối nước và các chất bài tiết của ống tiêu hóa, sự hấp thu gồm hình thái vận chuyển, khuếch tán thụ động và chủ động nhờ một số enzym trong ống tiêu hóa.

- Sự hấp thu glucid: glucose, galactose, fructose được chuyển qua niêm mạc vào máu nhờ quá trình phosphoryl hoá. Các đường khác hấp thu theo quy luật khuếch tán nghĩa là đậm độ đường cao khuếch tán càng nhiều
- Sự hấp thu protid nhờ enzym chuyển amin và phosphoryl hóa.

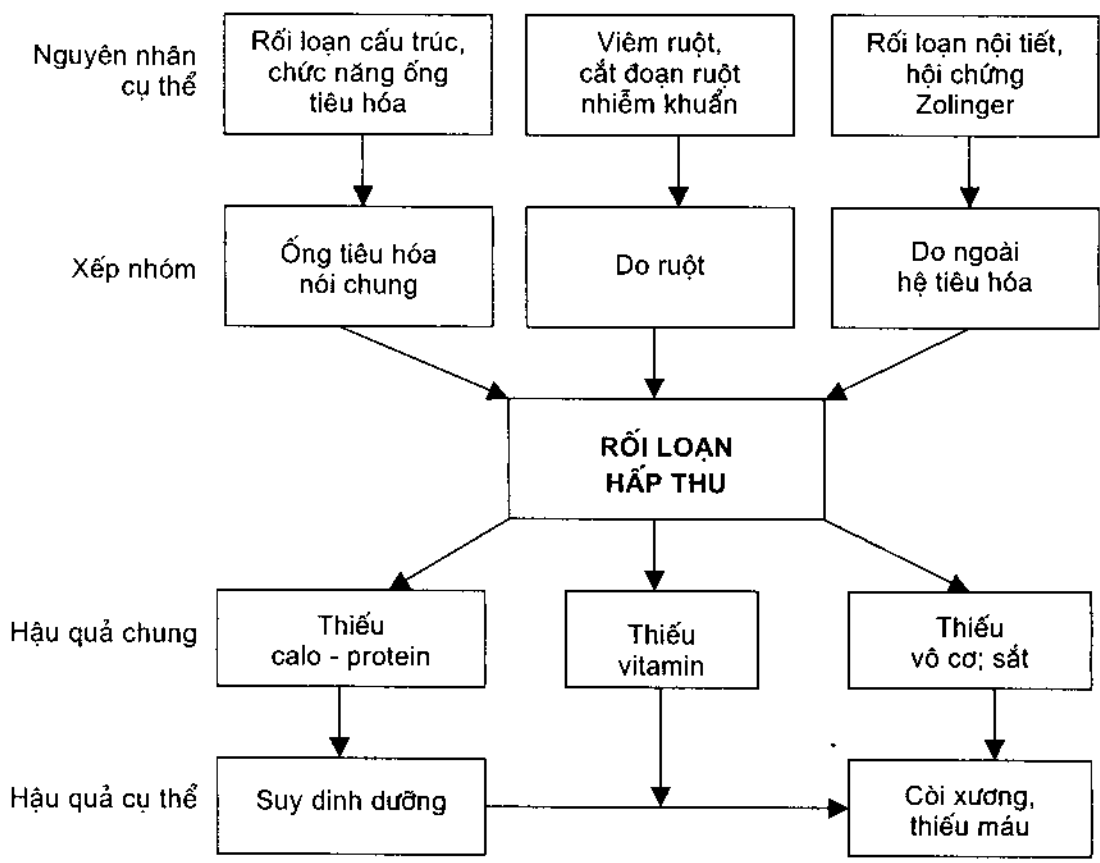
4.3. Bệnh nguyên và bệnh sinh rối loạn hấp thu

- *Nguyên nhân tại ruột*: nhiễm khuẩn (gây viêm ruột mạn tính hoặc rối loạn cân bằng của vi khuẩn); nhiễm độc tiêu hóa (ngộ độc rượu mạn tính, điều trị bằng thuốc chữa lao); giảm tiết các enzym tiêu hóa (teo niêm mạc tiêu hóa do nhiễm độc, ức chế tiết các enzym tiêu hóa); giảm diện hấp thu (cắt bỏ đoạn ruột non quá dài; tắc tuần hoàn cửa, mạc treo, tăng áp lực tĩnh mạch cửa...).
- *Nguyên nhân ngoài ruột*: bệnh của dạ dày ảnh hưởng tới cơ bóp và gây giảm tiết dịch ở ruột (viêm, loét, vô toan, ung thư...); suy gan (do thiếu muối mật để hấp thu lipid), suy tụy (làm giảm các enzym tham gia vào quá trình tiêu hóa); một số các bệnh nội tiết như suy thượng thận, giáp trạng mà hậu quả là giảm calci huyết gây rối loạn cơ bóp ruột.

4.4. Hậu quả của giảm hấp thu

Tùy thuộc mức độ mà có thể :

- Suy dinh dưỡng do không cung cấp đủ calo (glucid, lipid) và protein.
- Thiếu vitamin và các yếu tố vi lượng.



Hình 3. Sơ đồ nguyên nhân cơ chế và hậu quả của rối loạn hấp thu



SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG GAN

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. *Trình bày được các biểu hiện chính về lâm sàng và xét nghiệm rối loạn chuyển hóa protid, glucid, lipid trong bệnh gan mạn tính.*
2. *Trình bày được các yếu tố tham gia hình thành báng nước trong xơ gan.*
3. *Giải thích được cơ chế xuất huyết, chảy máu trong suy gan.*
4. *Trình bày được phân loại suy gan.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Gan đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng và phức tạp của cơ thể. Gan tiếp nhận và chuyển hóa hầu hết các chất được hấp thu ở ruột vào và cung cấp các chất cần thiết cho hoạt động của mọi tế bào. Các chức năng của gan được thực hiện nhờ 2 loại tế bào: tế bào nhu mô và tế bào Kuffer (tế bào hệ liên võng nội mạc), và nhờ lưu lượng máu qua gan rất lớn, mỗi phút gan nhận 1500 ml máu. Các chức năng của gan liên quan rất chặt chẽ với nhau, mặt khác các tế bào gan lại có khả năng hoạt động bù và tái sinh mạnh, do đó bệnh cảnh lâm sàng của gan rất phức tạp. Trong chẩn đoán, cần phải phối hợp nhiều xét nghiệm về các chức năng khác nhau của gan và các biểu hiện lâm sàng của bệnh.

2. NGUYÊN NHÂN GÂY RỐI LOẠN CHỨC NĂNG GAN

2.1. Các yếu tố gây bệnh

2.1.1. Yếu tố bên ngoài

- **Nhiễm khuẩn:** Vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, độc tố tác động trực tiếp lên nhu mô gan hoặc gián tiếp sau các bệnh nhiễm khuẩn của các cơ quan khác.
 - Virus: Virus Epstein Barr gây viêm gan nhẹ ở phase cấp trong nhiễm trùng bạch cầu đơn nhân ((MI: mononucleous infection)). Virus Herpes hoặc Cytomegalo gây viêm gan ở trẻ sơ sinh hoặc bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Đặc biệt đáng chú ý là các loại virus gây viêm gan: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV gây tổn thương gan và để lại hậu quả rất nặng nề, đặc biệt là HBV và HCV. Tùy theo mức độ nhiễm và phản ứng miễn dịch của cơ thể mà viêm gan do virus có thể cấp tính gây hoại tử lan tràn nhu mô gan hoặc gây viêm gan mạn tính rồi chuyển thành xơ gan. Viêm gan do HBV và HCV có nguy cơ dẫn đến ung thư. Việt Nam là một trong những nước có tỷ lệ dịch viêm gan lưu hành cao, tỷ lệ người lành mang HBsAg từ 15 đến 20%.
 - Nhiễm khuẩn: một số vi khuẩn như coli, lao có thể gây viêm gan mạn tính và dẫn đến xơ gan.

- Nhiễm ký sinh trùng: ký sinh trùng sốt rét, sán lá gan, giun, thường gây ra các bệnh lý tại gan và dẫn đến xơ gan. Ký sinh trùng sốt rét gây vỡ hồng cầu, sắt giải phóng tích đọng tại gan gây rối loạn chức năng. Sán, giun tạo ra các kén làm tắc tĩnh mạch trên gan dẫn đến xơ hóa.
- **Nhiễm độc:** Nhiễm độc cấp tính hay mạn tính đều có thể gây tổn thương nhu mô gan.

Nhiễm độc cấp tính các chất như: chì, đồng, chloroform, tetraclorua carbon, phospho. Nhiễm độc nặng, nhu mô gan bị hoại tử lan tràn dẫn đến tử vong. Nhiễm độc nhẹ nhưng kéo dài có thể dẫn đến xơ gan.

Nhiễm độc mạn tính, điển hình là nhiễm độc rượu: rượu tác động dần dần ít một làm tổn thương các tiểu bào quan dạng ống, ty lạp thể, màng bào tương. Một số protein của gan bị biến đổi, một số chất độc có cấu trúc và chức năng như một hapten kết hợp với protein của gan và trở thành các tự kháng nguyên kích thích cơ thể sinh ra các tự kháng thể dẫn đến bệnh viêm gan tự miễn. Các chất độc do chuyển hóa của rượu tạo ra như: acetaldehyd gây rối loạn hoạt động các enzym của gan, kích thích cơ thể tạo kháng thể chống kháng nguyên của màng tế bào gan. Các tế bào lympho của người bị viêm gan do rượu có thể gây độc trực tiếp cho tế bào nhu mô gan. Trong huyết thanh của những bệnh nhân này, người ta đã tìm thấy các tự kháng thể kháng nhân, kháng cơ trơn, kháng ty lạp thể.

2.1.2. Yếu tố bên trong

- **Ú mật:** có thể tiên phát hoặc thứ phát.

Ú mật tiên phát: thường phối hợp với các bệnh tự miễn khác. Trong huyết thanh có các kháng thể tự miễn. Tổn thương thấy ở biểu mô các đường dẫn mật nhỏ, xơ hóa phát triển tăng dần từ khoang cửa lan vào tiểu thuỳ gan. Một số tế bào gan bị hoại tử, gây ứ mật trong tế bào gan.

Ú mật thứ phát: ứ mật do sỏi mật, do viêm tắc đường dẫn mật. Đường dẫn mật bị giãn rộng, kết hợp với nhiễm khuẩn đường dẫn mật gây ứ mật trong tế bào gan, phá huỷ tế bào và xơ hóa.

- **Ú trệ tuần hoàn:**

Tắc tĩnh mạch trên gan do các khối u ác tính từ bên ngoài chèn ép.

Ú máu ở gan do bệnh lý của tim, phổi: viêm ngoại tâm mạc dày dính cơ thất, suy tim, đặc biệt suy tim phải, các bệnh phổi mạn tính: hen, xơ phổi, giãn phế quản... Máu ứ ở gan, gây thiếu oxy, tổ chức xơ phát triển dẫn đến xơ gan. Trong thực nghiệm, người ta có thể gây ứ máu hoặc xung huyết tại gan. Gan to ra, xuất huyết dưới vỏ gan, tổn thương các tế bào trung tâm tiểu thuỳ.

Một số bệnh lý khác: áp xe gan do amip, các kén giun hoặc sán cũng có thể gây hoại tử, ứ trệ máu tại gan, gây thiếu oxy và xơ hóa. Tắc tĩnh mạch và ứ máu ở gan còn gặp ở một số bệnh nhân sau hóa trị liệu, xạ trị liệu.

- **Rối loạn chuyển hóa:** nhờ có hệ thống các enzym nội bào rất phong phú mà gan giữ vai trò quan trọng và tham gia vào hầu hết chuyển hóa các chất của



cơ thể. Vì vậy, bệnh lý rối loạn chuyển hóa các chất gắn liền với tình trạng rối loạn các enzym do gan tổng hợp.

Bệnh Vol Gierke: thiếu G.6 phosphatase nên glycogen tích lại trong tế bào gan làm rối loạn chức năng gan.

Thiếu các chất: methyonin, cholin (chất vận chuyển mỡ ra khỏi gan) gây nhiễm mỡ gan.

Xơ gan do nhiễm sắt: bệnh di truyền thể gen lặn của nhiễm sắc thể thường, gây rối loạn chuyển hóa sắt nên một số sản phẩm chuyển hóa như: hemosiderin, hemofuschin tích đọng lại trong cơ thể (trong đó có gan) gây xơ hóa.

Bệnh Wilson: bệnh di truyền thể gen lặn của nhiễm sắc thể thường, gây rối loạn chuyển hóa đồng. Do thiếu ceruloplasmin nên đồng lắng đọng trong gan gây xơ gan, lắng đọng ở các nhân xám gây nên các triệu chứng thần kinh.

2.2. Đường xâm nhập của các yếu tố gây bệnh

2.2.1. Đường tĩnh mạch cửa

Các yếu tố gây bệnh bao gồm các vi sinh vật, các độc tố.. từ đường tiêu hóa thường xâm nhập và gây bệnh cho gan bằng đường này.

2.2.2. Đường dẫn mật

Các ký sinh trùng như: giun, sán theo đường dẫn mật lên gan gây tắc mật, hình thành các kén, ổ áp xe và dẫn đến xơ hóa. Viêm đường dẫn mật do các vi khuẩn khác cũng gây ra tắc mật, rối loạn chức năng gan.

2.2.3. Đường tuần hoàn chung

Các trường hợp nhiễm khuẩn huyết thường gây tổn thương gan. Một số vi khuẩn (lao), đặc biệt là các virus (virus gây viêm gan B), các chất độc (chloroforme, các hóa chất, thuốc..) thường đi theo đường tuần hoàn chung đến gây bệnh tại gan.

2.2.4. Đường bạch huyết

Amip từ ống tiêu hóa đi theo đường bạch huyết lên gây nên các ổ áp xe gan, tạo ra các kén và xơ hóa.

3. RỐI LOẠN CHỨC PHẬN CỦA GAN

3.1. Rối loạn chuyển hóa

Với một hệ thống enzym rất phong phú, gan tham gia vào hầu hết chuyển hóa các chất của cơ thể. Do vậy, khi gan bị bệnh thì hầu hết chuyển hóa các chất bị rối loạn.

3.1.1. Rối loạn chuyển hóa protid

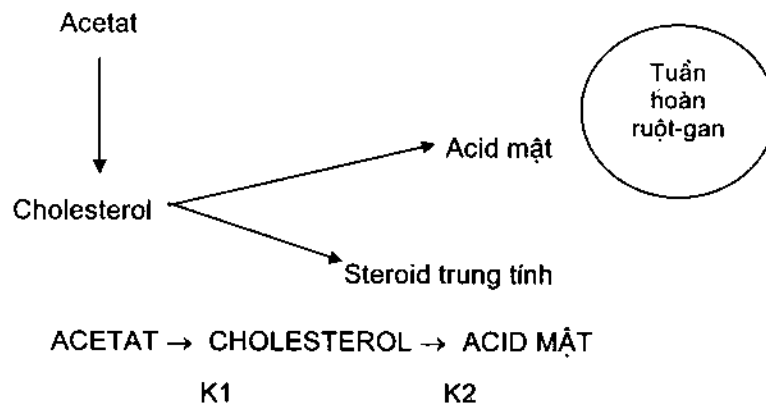
- Giảm tổng hợp protid: bình thường, gan tổng hợp 95% albumin, 85% globulin của cơ thể, cho nên các bệnh lý của gan đều gây ra tình trạng giảm protein chung (biểu hiện: giảm protein trong huyết thanh, đặc biệt là giảm albumin). Tỷ lệ A/G giảm (bình thường A/G= 1,2 - 1,5) làm thay đổi tính cân bằng keo loại của huyết tương, có nghĩa là: huyết tương dễ bị tủa khi gặp kim loại nặng. Đó là cơ sở của nguyên lý các phản ứng lên bông kết tủa dùng để đánh giá chức năng gan (phản ứng Gros, Maclagan, Takata Ara, Kunkel, Winderley...). Giảm tổng hợp các yếu tố đông máu: II, VII, IX, X..., các yếu tố chống chảy máu: A, B, C... dẫn đến tình trạng xuất huyết dưới da, niêm mạc, chảy máu đường tiêu hóa.
- Giảm khả năng thoái hóa protid: Một số peptid bị thoái hóa dở dang: dipeptid, tripeptid... vào máu gây độc cho cơ thể, hoặc gây tình trạng dị ứng.

3.1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid

Gan không những giúp cho sự hấp thu mỡ qua ống tiêu hóa nhờ mật của nó bài tiết ra mà còn có nhiệm vụ chuyển hóa những mỡ đã hấp thu về gan qua đường máu. Vì vậy khi chức phận chuyển hóa lipid của gan bị rối loạn thì có các biểu hiện sau đây:

- Lượng mỡ dự trữ của cơ thể giảm nhanh do giảm hấp thu và giảm tân tạo từ protid và glucid.
- Lượng cholesterol este hóa giảm, các chất vận chuyển mỡ giảm.
- Trong tắc mật thì lượng mỡ và cholesterol máu tăng vì muối mật có tác dụng hoà tan được mỡ và cholesterol.

Cholesterol tăng trong máu còn do cơ chế ức chế phản hồi trong tuần hoàn gan ruột của acid mật. Bình thường acid mật được tạo ra từ cholesterol, khi mật bị tắc thì acid mật tăng cao ức chế ngược, dẫn đến tăng cholesterol (một chỉ tiêu phân biệt với vàng da do các nguyên nhân khác).



Hình 1. Lượng acid mật được tạo ra từ cholesterol phụ thuộc vào lượng acid mật trong tuần hoàn ruột gan



3.1.3. Rối loạn chuyển hóa glucid

– Giảm khả năng chuyển đường mới hấp thu vào thành glycogen dự trữ. Dựa vào đặc điểm này, trong lâm sàng làm nghiệm pháp tăng đường huyết. Người bị bệnh gan, sau khi uống hoặc tiêm glucose vào thì đường huyết nhanh chóng tăng cao và nhanh chóng hạ xuống thấp.

Nghiệm pháp tăng đường huyết không thật đặc hiệu cho gan vì ngoài gan còn có nhiều cơ quan khác tham gia chuyển hóa glucose. Do vậy, bên cạnh nghiệm pháp tăng đường huyết, còn dùng nghiệm pháp galactose niệu. Gan là cơ quan duy nhất tham gia chuyển hóa galactose, mặt khác galactose bài tiết tự do qua thận. Người bị bệnh gan không có khả năng giữ và chuyển hóa galactose nên sau khi uống, galactose xuất hiện nhiều trong các mẫu nước tiểu đầu.

- Giảm dự trữ glycogen, do đó dễ bị hạ đường huyết.
- Tăng các sản phẩm chuyển hóa trung gian của glucid như acid lactic, acid pyruvic... dẫn đến nhiễm toan.

3.1.4. Rối loạn chuyển hóa nước muối

Bệnh lý của gan thường gây phù. Cơ chế phù: giảm áp lực keo (do giảm protein), tăng áp lực thủy tĩnh (do ứ máu), giảm khả năng phân huỷ các nội tiết tố tham gia chuyển hóa muối nước (ADH, aldosteron), thành mạch tăng tính thấm (do ứ các sản phẩm độc).

3.2. Rối loạn chức phận chống độc

Bằng các phản ứng kết hợp, phản ứng oxy hóa, phản ứng cố định và thải trừ... của các tế bào nhu mô và tế bào Kuffer nên gan đóng vai trò khử độc quan trọng nhất của cơ thể. Khi gan bị bệnh thì chức năng này bị rối loạn.

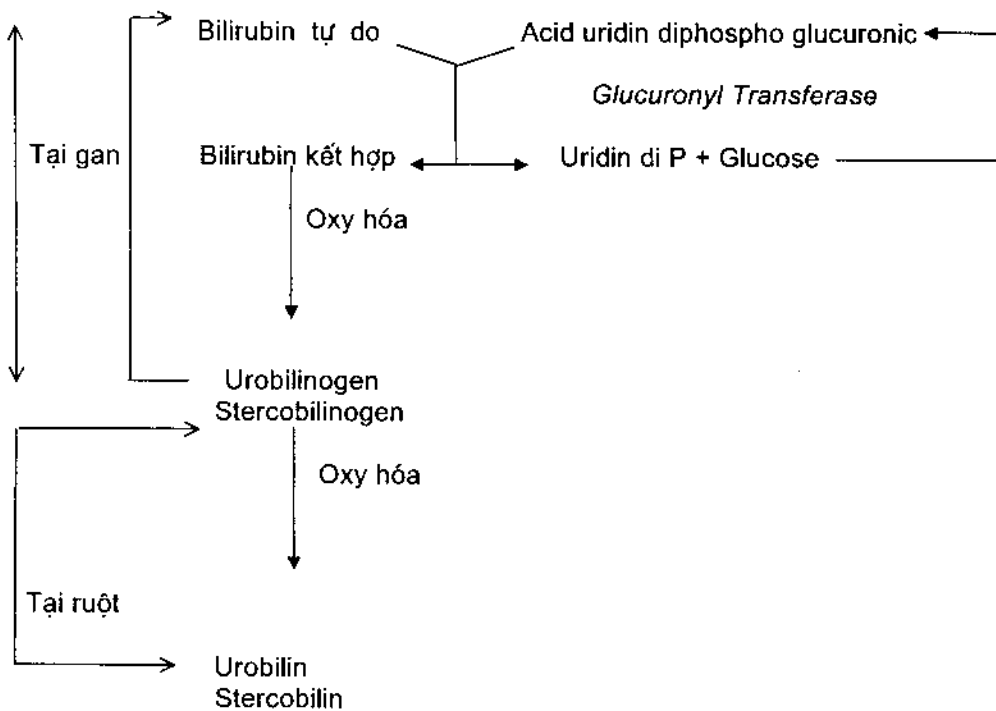
- Giảm phân huỷ một số hormon: nội tiết tố sinh dục (teo tinh hoàn, mất kích dục tính, dẫn mạch), nội tiết tố vỏ thượng thận 17.hydroxysteroid (giữ nước, muối), nội tiết tố chống bài niệu của tuyến yên ADH (thiểu niệu, ứ nước ở gian bào gây phù).
- Giảm khả năng cố định và thải trừ chất màu: đối với gan bình thường, nếu có chất màu hoặc kim loại nặng xâm nhập thì gan giữ lại và thải trừ chúng trong một thời gian nhất định. Khi bị bệnh thì khả năng này giảm, biểu hiện trong các nghiệm pháp tiêm chất màu hồng Bangali hoặc BSP (Bromosunfophtalein): Sau khi tiêm 45 phút thì chất màu vẫn còn trong máu. Đối với một số vi khuẩn, gan cũng có khả năng cố định chúng.
- Giảm khả năng chuyển các chất độc thành các chất không độc hoặc ít độc: giảm khả năng oxy hóa khử đối với một số chất như: phenylbutazon, hexobarbital, chloramphenicol. Giảm khả năng thủy phân hoặc acetyl hóa đối với sulfonamid, giảm khả năng liên hợp để tạo ra một số chất như: tạo bilirubin kết hợp, urê, acid hipuric.

3.3. Rối loạn chức phận cấu tạo và bài tiết mật

3.3.1. Chuyển hóa sắc tố mật

Nguồn gốc: Hemoglobin giáng hoá từ các hồng cầu và một số nhân porphyrin được gan tạo thành bilirubin tự do, sau đó liên hợp với acid uridin diphospho-glucuronic (nhờ enzym glucuronyl-transferase) tạo thành bilirubin kết hợp bài tiết vào đường mật.

Ở ruột, bilirubin kết hợp được khử oxy (nhờ vi khuẩn đường ruột) tạo thành urobilinogen và stercobilinogen. Một phần urobilinogen được tái hấp thu về gan (chu trình ruột gan). Tại ruột, urobilinogen và stercobilinogen tiếp tục bị oxy hóa thành urobilin và stercobilin đào thải qua phân (mỗi ngày khoảng 0,1 - 0,2 g).



Hình 2. Sơ đồ chuyển hóa sắc tố mật ở gan và ruột.

3.3.2. Rối loạn chuyển hóa sắc tố mật

Biểu hiện lâm sàng của rối loạn chuyển hóa sắc tố mật là vàng da.

Vàng da là tình trạng bệnh lý xảy ra khi sắc tố mật tăng cao trong máu và ngấm vào da và niêm mạc.

Có nhiều cách xếp loại vàng da, nhưng hợp lý nhất là cách xếp loại theo cơ chế bệnh sinh.

- Vàng da do nguyên nhân trước gan: là vàng da do dung huyết, hemoglobin trong máu tăng cao dẫn đến tăng bilirubin.



Nguyên nhân gây dung huyết: có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến vỡ hồng cầu (bệnh lý của hồng cầu, màng hồng cầu, các yếu tố bất thường xuất hiện trong huyết tương gây vỡ hồng cầu), hay gặp nhất là nhiễm khuẩn và nhiễm độc: liên cầu dung huyết, xoắn khuẩn, ký sinh trùng sốt rét, các chất độc (phenylhydrazin, sulfamid, dinitrophenol..).

Đặc điểm: bilirubin tự do tăng cao trong máu. Nước tiểu không có bilirubin tự do vì loại bilirubin này không tan trong nước. Bilirubin kết hợp cũng có thể tăng nếu chức năng gan vẫn tốt, dẫn đến phân thẫm màu.

- Vàng da do tổn thương tại gan: Rất phức tạp, có thể chia thành 3 nhóm chính:
 - + *Nhóm thứ nhất*: do rối loạn vận chuyển bilirubin tự do qua màng tế bào nhu mô gan. Ví dụ: bệnh vàng da di truyền Gilbert (rối loạn khâu 2 của vận chuyển sắc tố mật).
 - + *Nhóm thứ hai*: do rối loạn quá trình chuyển bilirubin tự do thành bilirubin kết hợp (rối loạn khâu 3). Ví dụ bệnh Crigler Najjara (thiếu enzym transferase), bilirubin tự do tăng cao trong máu. Bệnh Dubin Johnson (tăng hoạt động của enzym transferase) nên bilirubin kết hợp tăng cao trong máu và 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 (do tế bào gan bị tổn thương) và bilirubin kết hợp (rối loạn bài tiết mật). Mật xuống ruột giảm nên phân nhạt màu.

Nguyên nhân gây vàng da loại này thường do nhiễm độc (phospho, benzen, iodoforme), nhiễm khuẩn (virus viêm gan, giang mai, nhiễm khuẩn huyết).

- Vàng da do nguyên nhân sau gan: vàng da do tắc mật.

Nguyên nhân: cơ học: sỏi đường dẫn mật, giun chui ống mật, u đầu tụy, hạch, sẹo, dây chằng.. làm tắc hoặc hẹp đường dẫn mật. Do rối loạn cơ bóp cơ Oddi, rối loạn thần kinh thực vật.

Đặc điểm: mật không xuống được ruột, tràn vào máu gây vàng da. Bilirubin kết hợp, acid mật, cholesterol, lipid trong máu... tăng cao. Nước tiểu vàng đậm vì có nhiều sắc tố mật và muối mật. Phân trắng vì mật không xuống được. Nếu tình trạng tắc mật kéo dài thì các tế bào nhu mô sẽ bị tổn thương dẫn đến giảm khả năng kết hợp để tạo bilirubin kết hợp nên bilirubin tự do sẽ tăng.

3.4. Rối loạn tuần hoàn và chức phận tạo máu

3.4.1. Đặc điểm tuần hoàn gan

Máu tới gan từ hai nguồn:

- Động mạch gan: động mạch gan tách từ động mạch chủ, là nhánh to nhất trong 3 nhánh thân tạng. Mỗi phút, động mạch gan cung cấp cho gan khoảng 300ml máu, mỗi ngày khoảng 400-500 lít. Máu động mạch gan giàu oxy, mỗi lít

chứa 0,2 lít oxy. Lượng máu và oxy mà động mạch gan cung cấp chỉ mới đáp ứng được khoảng 1/3 nhu cầu.

- Tĩnh mạch cửa: lượng máu mà hệ tĩnh mạch cửa cung cấp cho gan khoảng 1400-1500 lít, gấp 4 lần so với động mạch gan. Như vậy máu qua gan hàng ngày gần 2000 lít. So với máu của các tĩnh mạch khác thì máu của tĩnh mạch cửa giàu oxy hơn nhiều.

Máu của động mạch gan và tĩnh mạch cửa được trộn lẫn tại các xoang, sau đó dồn về tĩnh mạch gan. Ở động vật, người ta thấy: thủy trái của gan nhận máu từ lách, dạ dày, mạc treo tràng dưới. Thủy phải nhận máu từ tĩnh mạch mạc treo tràng trên (ruột non và đại tràng phải). Đặc điểm này chưa hoàn toàn được xác nhận ở người, nhưng cũng góp phần giải thích phần nào sự khác nhau về bệnh lý của 2 thủy. Áp xe do amíp hay gặp ở thủy phải, viêm gan do vi khuẩn hay gặp ở thủy trái.

3.4.2. Rối loạn tuần hoàn gan

- Giảm lưu lượng tuần hoàn:

+ Nguyên nhân: do giảm lưu lượng tuần hoàn chung : sốc, trụy tim mạch, hoặc do giảm tuần hoàn cục bộ: co thắt động mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa.

+ Hậu quả: gan thiếu oxy, sản xuất chất gây dẫn mạch VDM (vaso-dilatator material) dẫn đến hạ huyết áp.

- Ứ máu tại gan:

+ Tất cả các nguyên nhân làm cản trở máu về tim phải đều gây ứ máu tại gan: suy tim phải, viêm ngoại tâm mạc co thắt, bệnh phổi mạn tính, viêm tắc tĩnh mạch.

+ Hậu quả: gan to ra: giai đoạn đầu, nếu được điều trị thì gan thu nhỏ lại, ngừng điều trị thì lại to ra, gọi là gan đàn xẹp. Máu ứ lâu ngày, gan thiếu oxy, thoái hoá xảy ra quanh tĩnh mạch trung tâm tiểu thủy, tổ chức xơ phát triển tạo nên hình thái bệnh lý gan hạt cau, bệnh càng ngày càng nặng: gan xơ cứng dẫn đến tử vong.

- Tăng huyết áp tĩnh mạch cửa: áp lực máu tĩnh mạch cửa bình thường khoảng 6 - 10 cm nước, cao hơn áp lực máu ở tất cả các tĩnh mạch khác.

+ Nguyên nhân gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa: do tăng huyết áp tĩnh mạch toàn thân, do tắc hệ thống tĩnh mạch cửa (u chèn ép, xơ gan...).

+ Hậu quả:

Tổ chức xơ dễ phát triển vì trung tâm tiểu thủy thiếu dinh dưỡng (lúc này nuôi dưỡng tổ chức gan chỉ do máu động mạch gan).

Tuần hoàn bàng hệ, trĩ, nôn ra máu.

Bình thường, một lượng máu khá nhiều của các phủ tạng ổ bụng theo hệ tĩnh mạch cửa đến gan rồi lên tĩnh mạch trên gan, tĩnh mạch chủ trên để về tim phải, Khi bị cản trở do áp lực tĩnh mạch cửa cao, chúng đã tìm ba đường để thoát ra.

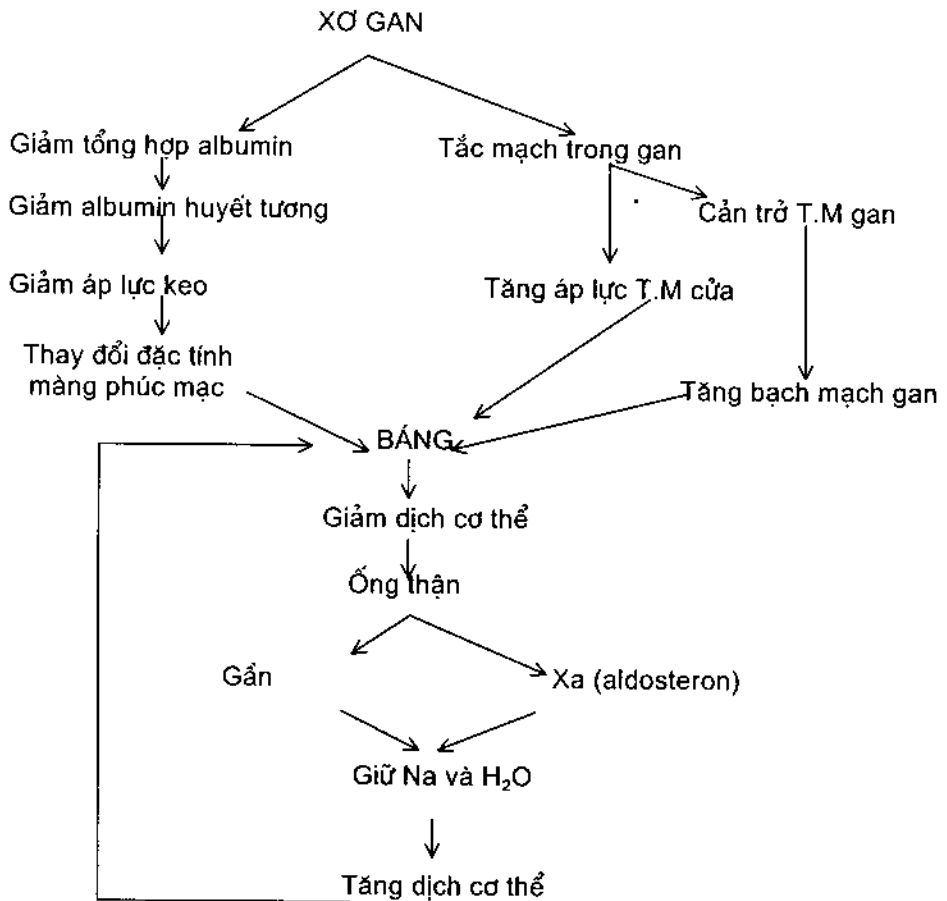


Thoát theo hệ tĩnh mạch quanh rốn về tĩnh mạch chủ trên: gây nên tuần hoàn bàng hệ (chùm tĩnh mạch ngoằn ngoèo nổi lên dưới da bụng quanh rốn).

Thoát theo tĩnh mạch trực tràng về tĩnh mạch chủ dưới: khi áp lực máu tăng cao gây chảy máu: trĩ.

Thoát theo tĩnh mạch thực quản về tĩnh mạch chủ trên, gây phồng tĩnh mạch thực quản dẫn đến nôn ra máu.

Tuần hoàn bàng hệ thấy ở 97% các trường hợp có tăng áp lực tĩnh mạch cửa, song sự có mặt của tuần hoàn bàng hệ không làm giảm được áp lực tĩnh mạch cửa. Theo Russelot(1959), để chứa được một lượng máu tương đương thì phải có khoảng 400 tĩnh mạch bàng hệ với đường kính 0,5cm, điều này không thể có được. Giãn tĩnh mạch thực quản chiếm 50% các trường hợp (Palmer), 52% (Nguyễn Trinh Cơ), 67% (Brick), 90% (Đỗ Kim Sơn), gây chảy máu và tử vong trong 24 giờ đầu là 50%. Giãn tĩnh mạch thực quản là do áp lực của hệ vành vị lớn. Thành tĩnh mạch cửa gồm các sợi cơ trơn, mỏng, dễ bị giãn, lại không có van, do đó khi bị tắc thì máu dễ trào ngược qua tĩnh mạch thực quản để về tĩnh mạch chủ trên.



Hình 3. Cơ chế báng nước trong xơ gan (Theo Scherlock và Seraldon 1963)

Bảng nước là kết quả của sự phối hợp nhiều rối loạn: tăng áp lực thủy tĩnh của hệ cửa, tăng tính thấm thành mạch (do thiếu oxy và nhiễm độc), giảm áp lực keo (do giảm protein), không phân huỷ được một số nội tiết tố tham gia chuyển hóa nước muối (ADH, aldosteron).

Đặc điểm của bảng nước trong xơ gan: nhiều nước, hơi sánh, màu vàng chanh, có nhiều protein (có thể lên tới 1000mg/l). Bảng nước gây chèn ép ảnh hưởng đến hoạt động của các phủ tạng trong ổ bụng và trong lồng ngực. Chọc tháo bảng nước cần chú ý: không nên chọc tháo nhiều lần (vì gây mất nhiều protein), không nên tháo quá nhanh (gây sốc do hạ đột ngột cơ hoành và các phủ tạng). Để khắc phục hai vấn đề trên, người ta khuyên dùng van Spitz- Holter: van một chiều dẫn vào tĩnh mạch.

3.4.3. Rối loạn chức phận tạo máu

Gan là cơ quan tổng hợp protein, nguyên liệu cấu tạo hồng cầu. Qua mật, gan giúp cơ thể hấp thụ các vitamin tan trong dầu, mỡ (A, D, K, E). Gan là cơ quan dự trữ sắt, nhiều vitamin cũng như các yếu tố vi lượng cần thiết cho tạo máu: 80% vitamin A của cơ thể dự trữ ở gan dưới dạng este của retinol với acid panmitic, vitamin D ở dạng ecalciferol (hấp thu qua tiêu hóa) hoặc colecalciferol (hấp thu qua da) cũng dự trữ ở gan, vitamin E dự trữ ở ty lạp thể của các tế bào gan, vitamin B12 có nhiều ở gan, sắt dự trữ ở gan dưới dạng kết hợp với apoferritin. Gan là cơ quan sản xuất các yếu tố đông máu, các yếu tố chống chảy máu, phức hợp prothrombin, fibrinogen.

Cùng với hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa, giãn mạch tăng tính thấm thì rối loạn tạo máu (giảm tổng hợp protein, các yếu tố đông máu, chống chảy máu...) trong các bệnh lý của gan là cơ chế gây thiếu máu và xuất huyết.

4. SUY GAN

Suy gan là tình trạng gan không làm tròn các chức năng của nó và làm ảnh hưởng đến hoạt động của các cơ quan khác.

4.1. Suy gan cấp

Tùy theo thời gian xuất hiện dấu hiệu của suy gan sớm hay muộn, gan teo nhỏ từ khi có vàng da mà chia ra làm 3 loại: suy gan tối cấp, nếu bệnh diễn biến trong vòng một tuần lễ, thể cấp nếu bệnh diễn biến trong vòng 3 tuần, thể bán cấp nếu bệnh diễn biến trong 2-3 tháng.

4.1.1. Nguyên nhân

Tất cả các nguyên nhân làm gan bị nhiễm độc nặng như: phospho, thuốc mê..., nhiễm trùng nặng, nhất là viêm gan do virus.

4.1.2. Biểu hiện

- Lâm sàng: có những biểu hiện nặng ngay từ đầu. Dấu hiệu về thần kinh: mệt lả, ngủ lơ mơ, có thể có các hành vi bất thường, nói lẩn, la hét, giãy



giữa, co giật, hôn mê. Tiêu hóa: nôn. Toàn thân: sốt, xuất huyết dưới da, dạ dày, ruột...

- Tiến triển: bệnh nhân có thể tử vong trong vòng 5-6 ngày với các rối loạn giống như cắt gan thực nghiệm. Tuy nhiên, tùy thuộc vào tác nhân gây tổn thương, mức độ tổn thương gan mà quá trình diễn biến của suy gan có khác nhau.

4.2. suy gan mạn tính

4.2.1. Nguyên nhân

Suy gan mạn 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 không hoàn toàn. Dù ở mức độ nào thì cũng gây ra rối loạn chức năng tiêu hóa, thần kinh, tuần hoàn, chuyển hóa nước muối.

4.2.2. Biểu hiện

- Rối loạn chức năng tiêu hóa: thiếu mật dẫn đến: ruột giảm co bóp, giảm tiết dịch, bệnh nhân chán ăn, chướng bụng, buồn nôn, có thể bị táo bón hoặc tiêu chảy. Kém hấp thu mỡ, do vậy phân có thể có mỡ. Loạn khuẩn đường ruột, rối loạn hấp thu dẫn đến suy dinh dưỡng, thiếu máu.

- Rối loạn chức năng tuần hoàn: thiếu năng tim mạch, tăng thể tích tuần hoàn. Các chất độc không bị phá hủy làm ảnh hưởng đến hoạt động của tim.

- Rối loạn chức năng thận: do gan không phá hủy được các chất độc làm rối loạn chức năng thận (hội chứng gan - thận): thiếu niệu, urê máu tăng.

- Rối loạn chức phận thần kinh: tổ chức thần kinh bị nhiễm độc, biểu hiện từ nhẹ đến nặng: run chân tay, rối loạn ý thức, hôn mê.

- Rối loạn đông máu và chảy máu: xuất huyết dưới da và niêm mạc rất thường gặp ở bệnh nhân suy gan mạn. Các trường hợp nặng thì đi ngoài ra máu (trĩ), nôn ra máu, chảy máu đường tiêu hóa.

Tóm lại: gan là một cơ quan đảm nhiệm nhiều chức phận quan trọng của cơ thể: chức phận chuyển hóa, chức phận chống độc, chức phận tuần hoàn, chức phận cấu tạo và bài tiết mật. Nhiều nguyên nhân gây rối loạn chức phận gan, bệnh cảnh lâm sàng của gan cũng rất phức tạp và đa dạng. Hiểu được cơ chế bệnh sinh của bệnh sẽ góp phần nâng cao chất lượng và hiệu quả của công tác phòng, chữa các bệnh của gan.

SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG THẬN

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. *Trình bày được nguyên nhân gây đa niệu, thiếu niệu, vô niệu thường gặp.*
2. *Trình bày được cơ chế protein niệu, hồng cầu niệu, trụ niệu trong bệnh thận.*
3. *Trình bày được cơ chế bệnh sinh của viêm cầu thận.*
4. *Nêu được cơ chế các biểu hiện của suy thận.*

1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM VỀ CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG CỦA THẬN

Bộ máy tiết niệu gồm nhiều bộ phận, mỗi bộ phận có một chức năng nhất định, thận đóng vai trò chủ yếu trong việc đào thải các chất độc ra khỏi cơ thể qua nước tiểu, tham gia điều hoà thăng bằng kiềm toan và muối nước (chức năng ngoại tiết), bài tiết renin, erythropoietin tham gia điều hoà huyết áp và tạo máu (chức năng nội tiết).

Chức năng quan trọng của thận là bài tiết nước tiểu: cầu thận làm nhiệm vụ lọc, ống thận làm nhiệm vụ bài tiết và tái hấp thu. Thận được cấu tạo bởi 1 đến 1,5 triệu đơn vị chức năng, gọi là nephron (bao gồm tiểu cầu malpighi, ống lượn gần, quai henlé và ống góp).

1.1. Cầu thận

1.1.1. Tổ chức học

Cầu thận được cấu tạo bởi lưới mao mạch cuộn lại có dạng hình cầu, nang Bowman, ấn lõm vào trong biểu bì của đầu ống thận, vì thế màng cơ bản của mao mạch gắn liền với màng cơ bản của biểu bì ống thận và tạo thành các tế bào có chân, nội bì mao mạch lại hình thành một màng rỗ (có nhiều lỗ với kích thước khoảng 100 angstrom). Xen giữa chúng là một màng cơ bản, có tính chất như một màng gel. Bình thường, các lớp tế bào này của cầu thận cho tất cả các thành phần của huyết tương vào nang thận, trừ các phân tử protein có trọng lượng trên 70.000.

1.1.2. Tuần hoàn

Động mạch tới thận được tách trực tiếp từ động mạch chủ bụng. Khi đến cầu thận thì chia thành nhiều nhánh và cuộn lại thành bó mao mạch (động mạch đến), sau đó tập trung thành mạch đi ra khỏi cầu thận (động mạch đi), đến ống thận lại phân chia thành mạng mao mạch bao quanh ống thận, sau đó tập trung đổ về tĩnh mạch, tạo nên hệ thống tuần hoàn gánh của thận. Vì động mạch thận được tách trực tiếp và gần động mạch chủ nên áp lực máu ở mao mạch cầu thận cao hơn ở mao mạch các tổ chức khác, tạo được áp lực lọc cho cầu thận, nhưng lại dễ bị ảnh hưởng của sự thay đổi huyết áp chung.



Giữa vùng vỏ và vùng lõi thận có một hệ thống mạch tắt (shunt) nối thông giữa động mạch và tĩnh mạch. Bình thường, hệ thống shunt này không hoạt động. Trong một số trường hợp bệnh lý (sốc), hệ thống mạch tắt này mở ra gây thiếu máu đến cầu thận dẫn đến thiếu niệu.

1.1.3. Chức phận lọc của cầu thận

Chức năng chính của cầu thận là lọc các chất và hình thành nước tiểu. Chức năng này phụ thuộc vào áp lực lọc tại cầu thận. Bình thường, một phút có khoảng 600-700 ml huyết tương qua cầu thận, nhưng chỉ có khoảng 120 ml được lọc vào nang thận (nước tiểu ban đầu). Áp lực lọc của cầu thận được biểu thị bằng công thức dưới đây:

$$PI = Pc - (Pk + Pn).$$

PI: là áp lực lọc. *Pc*: là áp lực máu ở mao mạch cầu thận (bình thường: 65-75mmHg). *Pk*: là áp lực keo (protein) của mao mạch cầu thận (bình thường: 28-32mmHg). *Pn*: là áp lực của nang thận, bao gồm áp lực nước trong nang thận, áp lực tĩnh mạch và áp lực tổ chức tại chỗ (khoảng 10 mmHg).

Từ công thức trên, người ta ước tính được sự thay đổi số lượng nước tiểu trong sinh lý và một số quá trình bệnh lý. Ví dụ, khi bị sốc hoặc truy tim mạch, huyết áp giảm, làm *Pc* giảm, có nghĩa là *PI* giảm, do vậy, lượng nước tiểu giảm. Khi truyền nhiều dịch, uống nhiều nước... lưu lượng tuần hoàn tăng, máu lại loãng hơn (*Pk* giảm), làm *PI* tăng nên đi tiểu nhiều. Quá trình lọc của cầu thận còn chịu sự chi phối của thần kinh (thần kinh giao cảm), nội tiết tố và các chất có tác dụng vận mạch.

1.2. Ống thận

Hai quá trình: bài tiết và tái hấp thu các chất xảy ra tại ống thận, đó là nhờ các tế bào ống thận có một hệ thống enzym rất phong phú.

1.2.1. Quá trình tái hấp thu

Đến ống thận, các chất có trong nước tiểu nang sẽ được các tế bào ống thận hấp thu lại, có chất được tái hấp thu hoàn toàn: đường, được tái hấp thu gần hết: muối, nước, tái hấp thu một phần: acid amin, phosphat, urê. Quá trình tái hấp thu các chất chia làm hai giai đoạn.

- Giai đoạn đầu: tại phần đầu của ống thận (ống lượn gần), sự tái hấp thu các chất không chịu ảnh hưởng của các hormon. Tại đây, nước và Na^+ được hấp thu 80%, K^+ được hấp thu 100%.
- Giai đoạn sau: tại phần sau của ống thận (quai henlé, ống lượn xa và ống góp): nước và Na^+ được hấp thu theo nhu cầu của cơ thể. Vì vậy, quá trình tái hấp thu tại đây, chịu sự điều hoà của hormon.
- Hormon ADH của hậu yên: có tác dụng tăng tái hấp thu nước ở đoạn xuống của quai henlé và ống góp.

- Hormon aldosteron của thượng thận: có tác dụng tăng tái hấp thu Na^+ ở ống lượn xa, ngành lên của quai henlé và ống góp.

Tái hấp thu Na^+ là cơ chế thích nghi của cơ thể trong quá trình điều hoà thăng bằng kiềm toan.

1.2.2. Quá trình bài tiết

Một số chất trong nước tiểu có nồng độ cao hơn trong máu như: acid hữu cơ thơm, acid hippuric... Những chất này, không những được lọc qua cầu thận mà còn được ống thận bài tiết thêm.

2. CƠ CHẾ NHỮNG THAY ĐỔI VỀ NƯỚC TIỂU VÀ MÁU TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ

2.1. Nước tiểu

2.1.1. Thay đổi về số lượng nước tiểu

Số lượng nước tiểu của người bình thường trong 24 giờ, dao động từ: 0,5 - 2lít (trung bình: 1 - 1,5 lít), phụ thuộc vào sự thải nước của cơ thể qua đường mồ hôi và hơi thở trong điều kiện thời tiết nóng bức hoặc lạnh, điều kiện và cường độ lao động, chế độ ăn nhiều hay ít nước. Tùy số lượng nước tiểu bài tiết ra trong 24 giờ mà người ta chia ra: đa niệu, thiếu niệu, vô niệu.

2.1.1.1. Đa niệu

Lượng nước tiểu bài tiết ra $> 2\text{lít}/24\text{giờ}$ khi lượng nước đưa vào cơ thể do ăn uống ở mức bình thường. Cơ chế gây đa niệu là do tăng áp lực lọc ở cầu thận, do giảm khả năng tái hấp thu của ống thận.

Đa niệu do bệnh lý của thận: xơ thận: thường gặp ở người cao tuổi, viêm thận mạn tính (viêm bể thận), thận giảm khả năng tái hấp thu. Đa niệu cũng gặp ở giai đoạn đầu của viêm thận cấp (xung huyết làm tăng áp lực lọc). Bệnh đái nhạt thể ngoại biên (hiếm gặp) do tế bào ống thận kém nhạy cảm với ADH của hậu yên.

Đa niệu do các bệnh lý ngoài thận: đa niệu thẩm thấu: áp lực thẩm thấu trong lòng ống thận tăng cao, kéo nước vào ống thận và thải ra ngoài: đa niệu trong bệnh tiểu đường. Đa niệu thẩm thấu cũng gặp trong trường hợp truyền dung dịch mannitol, một số thuốc lợi tiểu có tác dụng tăng áp lực thẩm thấu trong ống thận. Đa niệu trong bệnh đái nhạt thể trung tâm (tuyến yên giảm tiết ADH).

2.1.1.2. Thiếu niệu

Lượng nước tiểu bài tiết dưới $0,4\text{ lít}/24\text{ giờ}$ khi lượng nước đưa vào qua ăn uống bình thường, lượng nước bài tiết qua mồ hôi và hơi thở bình thường.

Thiếu niệu do bệnh lý tại thận: tổn thương thực thể tại tổ chức thận (viêm cầu thận) làm giảm khả năng lọc của cầu thận, trong khi đó ống thận vẫn tái hấp thu bình thường. Viêm ống thận: ống thận bị phù nề, tế bào ống thận bong ra làm hẹp lòng ống thận.



Thiểu niệu do bệnh lý ngoài thận: tất cả các trường hợp làm cơ thể mất nước, mất máu, lưu lượng máu giảm, hoặc cung cấp không đủ nước..., máu qua thận giảm, Pl giảm đều dẫn đến thiểu niệu.

2.1.1.3. Vô niệu

Khi không có nước tiểu xuống bàng quang. Thực tế, khi lượng nước tiểu dưới 0,3 lít/24 giờ được coi là vô niệu. Vô niệu thường gặp trong viêm ống thận cấp: tế bào ống thận bị phù nề, huỷ hoại gây tắc, nước tiểu nang tiếp xúc trực tiếp với các mao mạch, do vậy bị hấp thu lại hoàn toàn. Vô niệu còn gặp trong các trường hợp trụy mạch, huyết áp giảm quá thấp làm rối loạn tuần hoàn tại cầu thận.

2.1.2. Thay đổi thành phần nước tiểu

Bình thường nước tiểu có màu vàng nhạt, mùi khai, có một số chất chính như: clorua, phosphat, sulphat, ure, acid uric, creatinin..., một vài trụ trong, một số tế bào lát của đường tiết niệu và bàng quang. Trong nhiều trường hợp bệnh lý của thận và ngoài thận, không những tăng số lượng các chất trên mà còn xuất hiện một số chất khác mà nước tiểu bình thường không có. Chính vì vậy mà xét nghiệm về nước tiểu là một trong các xét nghiệm cơ bản trong lâm sàng.

2.1.2.1. Protein niệu

Với kỹ thuật xét nghiệm thông thường dùng trong lâm sàng thì không phát hiện được protein trong nước tiểu. Với phương pháp xét nghiệm có độ chính xác cao, nước tiểu người bình thường có khoảng 50 - 100mg/ 1 lít. Nước tiểu được coi là có protein khi có trên 150mg/1 lít.

Protein niệu do các bệnh lý của thận: viêm cầu thận, hội chứng thận hư (thận nhiễm mỡ): màng lọc cầu thận tổn thương để protein lọt ra ngoài. Tổn thương ống thận, không tái hấp thu được.

Protein niệu có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác: viêm đường tiết niệu dưới, rối loạn tổng hợp protein (ví dụ rối loạn tổng hợp các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của phân tử kháng thể trong bệnh u tủy), tạo nên các phân tử protein có trọng lượng phân tử bé lọt qua được màng lọc cầu thận.

2.1.2.2. Hồng cầu niệu

Bình thường, hầu như không có hồng cầu trong nước tiểu. Bằng xét nghiệm cận Addis (ly tâm lấy cặn nước tiểu của 24 giờ, đếm số lượng hồng cầu và bạch cầu bằng kính hiển vi), bình thường có: 800 - 1000 hồng cầu /phút, 1000 - 2000 bạch cầu/phút. Bằng cận Addis, khi số lượng hồng cầu và bạch cầu lớn hơn các chỉ số trên được xem là hồng cầu niệu vi thể. Hồng cầu niệu xuất hiện trong một số bệnh lý của thận như: viêm cầu thận, viêm ống thận, viêm thận kẽ.

Các trường hợp tổn thương đường tiết niệu: chấn thương làm vỡ các mạch máu của đường tiết niệu, viêm bàng quang, ung thư thận và bàng quang..., nước tiểu bệnh nhân có nhiều hồng cầu (nhìn bằng mắt thường thấy màu đỏ), gọi là đái máu đại thể.

2.1.2.3. Trụ niệu

Được hình thành do chất tiết, protein, lipid của ống thận vón lại theo khuôn của ống thận, tùy theo các thành phần bám trên đó mà người ta chia ra:

Trụ trong: do protein và lipid tạo nên.

Trụ hạt: có các hồng cầu và bạch cầu bám trên các trụ trong.

Trụ liên bào: có các tế bào ống thận bám trên các trụ trong.

2.2. Máu

Thận tham gia đào thải các sản phẩm của các quá trình chuyển hóa, các chất độc ra khỏi cơ thể. Khi thận bị tổn thương, chức năng thận bị rối loạn, các chất độc sẽ ứ lại trong máu và gây độc cho cơ thể.

2.2.1. Tăng urê máu

Bình thường, urê máu khoảng: 0,2 - 0,3 g/l. Urê máu tăng trong các trường hợp: thận giảm khả năng lọc. Urê là sản phẩm của quá trình thoái hóa protein, được bài tiết qua nước tiểu. Trong các trường hợp suy thận, urê máu thường tăng cao cùng với tình trạng nhiễm độc của cơ thể. Tăng urê máu là một trong các dấu hiệu để tiên lượng bệnh thận.

2.2.2. Toan máu

Thận tham gia bài tiết H^+ , góp phần thăng bằng kiềm-toan. Thận bị tổn thương, không bài tiết được các sản phẩm toan, gây tình trạng nhiễm toan. Tổn thương tế bào ống thận làm giảm enzym tổng hợp: $NH_3^+ + H^+ \rightarrow NH_4$ để thay thế và lấy lại các ion kiềm (Na^+ , K^+) trong các muối đào thải theo nước tiểu, dẫn đến nhiễm toan. Nhiễm toan là tình trạng hay gặp ở viêm cầu thận mạn.

2.2.3. Thiếu máu

Các bệnh thận thường có thiếu máu.

- Do mất protein qua nước tiểu (giảm nguyên liệu tổng hợp hồng cầu).
- Do máu bị pha loãng (tích nước-phù làm tăng thể tích máu).
- Do giảm sản xuất hormon erythropoietin.
- Do tủy bị ức chế bởi các chất độc mà thận không đào thải được.

2.2.4. Huyết áp tăng

Các bệnh lý của thận làm giảm lượng máu đến thận sẽ làm cho tổ chức cận cầu thận tăng tiết renin, dẫn đến tăng huyết áp (cơ chế tăng huyết áp do thận).

3. MỘT SỐ XÉT NGHIỆM THĂM DÒ CHỨC PHẬN THẬN

3.1. Nước tiểu

- Thể tích nước tiểu trong 24 giờ, pH nước tiểu, độ acid.



- Tỷ trọng nước tiểu: đo tỷ trọng chung của nước tiểu 24 giờ: bình thường từ 1,015 đến 1,025, có nghĩa thận thải được khoảng 0,20-0,25 gam các chất/24 giờ.

Đo tỷ trọng nước tiểu theo thời gian trong ngày: Do thận có khả năng tái hấp thu, cô đặc nước tiểu, do vậy tỷ trọng nước tiểu luôn dao động: ban ngày khác ban đêm, sáng khác chiều. Đây là một xét nghiệm có tính động giúp đánh giá sự thay đổi tỷ trọng nước tiểu trong 24 giờ, phát hiện các trường hợp đồng tỷ trọng. Cho bệnh nhân ăn chế độ có lượng nước khoảng 500ml nước/24 giờ, tập trung nước tiểu 3 giờ một lần và đo tỷ trọng (8 lần đo trong 24 giờ). Người bình thường, tỷ trọng nước tiểu dao động trong ngày: thấp nhất (1,012), cao nhất (1,020). Nếu tỷ trọng giữa các lần đo chênh lệch nhau ít thì gọi là đồng tỷ trọng. Đồng tỷ trọng cao gặp trong viêm cầu thận, đồng tỷ trọng thấp gặp trong xơ thận.

- Nồng độ các chất: Protein (albumin, globulin) urê, creatinin, NH₄, các muối phosphat, urat.

3.2 Máu

Ngoài các xét nghiệm cơ bản về số lượng hồng cầu, bạch cầu... cần đo pH máu, dự trữ kiềm, định lượng một số chất như: protein, lipid, urê, creatinin...

3.3. Hệ số thanh thải của thận: C (clearance)

3.2.1. Định nghĩa

Hệ số thanh thải (thanh lọc) của thận đối với một chất là thể tích huyết tương (ml) qua thận trong một phút được thận lọc sạch hoàn toàn chất đó để chuyển vào nước tiểu. Nói một cách khác: hệ số thanh thải của thận đối với một chất là tỷ số giữa chất đó của thể tích nước tiểu trong một phút và nồng độ chất đó trong huyết tương, được biểu thị bằng công thức dưới đây.

$$C = \frac{U.V}{P}$$

C: là hệ số thanh thải, tính bằng ml/phút;
U: là nồng độ chất đó trong nước tiểu, tính bằng mg/ml;
V: là thể tích nước tiểu trong một phút, tính bằng ml (ml/phút);
P: là nồng độ chất đó trong huyết tương, tính bằng mg/ml.

3.2.2. Nghiệm pháp thăm dò hệ số thanh thải của thận

- Thăm dò chức phận lọc của cầu thận: chất dùng để thăm dò phải: không độc với cơ thể, không kết hợp với protein của huyết tương, không bị chuyển hóa nhanh trong cơ thể, chỉ được lọc qua cầu thận, không bị ống thận tái hấp thu hoặc bài tiết thêm. Đó là các chất: Inulin, creatinin, mannitol. Thường dùng creatinin: bình thường, hệ số thanh thải của creatinin = 120ml/ph.
- Thăm dò chức năng tái hấp thu của ống thận. Chất sử dụng phải được lọc qua cầu thận, được ống thận hấp thu một phần nhưng không bài tiết

thêm: urê, glucose, acid amin. Hệ số thanh thải của urê < 120ml/ph (khoảng 75ml/ph).

- Thăm dò chức năng bài tiết của ống thận. Chất sử dụng phải được lọc qua cầu thận và được bài tiết thêm ở ống thận: PSP (phenolsufophtalein), PAH (acid paraaminohippuric). Hệ số thanh thải của PAH > 120 (bình thường khoảng 600 - 700ml/ph). Thường chỉ đo hệ số thanh thải của thận trong các trường hợp suy thận.

4. MỘT SỐ BỆNH LÝ THƯỜNG GẶP CỦA THẬN

4.1. Viêm ống thận cấp

Nguyên nhân gây viêm ống thận cấp: Nhiễm độc, chất độc từ ngoài vào như: thủy ngân, chì, bismuth, asen, sulfamid, xyanua..., chất độc nội sinh: các sản phẩm của các tế bào bị huỷ hoại do chấn thương, bỏng, tan máu.

Triệu chứng lâm sàng điển hình là: vô niệu và urê huyết cao.

Diễn biến: rất nặng, dễ tử vong. Nếu được điều trị kịp thời, có thể khỏi hoàn toàn, không bao giờ chuyển sang mạn tính.

Cơ chế bệnh sinh: theo Peter: Các enzym chuyển hóa của tế bào ống thận bị các chất độc ức chế: Các chất độc kết hợp với các enzym tạo thành các phức hợp bền vững làm cho các enzym mất hoạt tính, dẫn đến các tổn thương thực thể.

Bằng thực nghiệm, Peter đã dùng Asen gây được viêm ống thận cấp (1929 - 1932). Asen có ái tính mạnh gắn với các enzym có nhóm SH của ống thận làm cho các enzym này mất hoạt tính.

Sau đó, ông đã dùng chất British anti lewiste (BAL) để giải độc và đã thu được kết quả.

4.2. Viêm cầu thận cấp

- *Một số đặc điểm về lâm sàng, xét nghiệm, thực nghiệm của viêm cầu thận cấp:*
 - Lâm sàng: viêm cầu thận cấp thường liên quan và xảy ra sau các trường hợp viêm nhiễm ở họng, da, phổi.. Nhiều nghiên cứu và thống kê cho biết: viêm cầu thận do viêm họng, viêm hạnh nhân chiếm 54%; do viêm da, viêm ở các bộ phận khác, đặc biệt sau nhiễm khuẩn huyết chiếm 25%. Ở trẻ em, viêm cầu thận cấp thường xảy ra sau viêm họng do liên cầu khuẩn tan máu nhóm A khoảng 15 - 20 ngày với bệnh cảnh lâm sàng là: phù, đái ít, tăng huyết áp.
 - Xét nghiệm: ngoài các xét nghiệm cho biết tình trạng viêm cấp như: tăng số lượng bạch cầu thì các xét nghiệm về miễn dịch học cho thấy: bệnh nhân có kháng thể chống cầu thận, chống liên cầu với hiệu giá cao, bổ thể toàn phần giảm rõ, có phức hợp miễn dịch lưu hành trong máu và lắng đọng ở cầu thận.
 - Thực nghiệm: người ta đã gây được viêm cầu thận thực nghiệm theo cơ chế miễn dịch.



Masugi dùng kháng huyết thanh của vịt chống thận thỏ (dùng hỗn dịch nghiền của thận thỏ tiêm cho vịt để tạo kháng huyết thanh vịt chống thận thỏ) tiêm cho thỏ lạnh đã gây được viêm cầu thận.

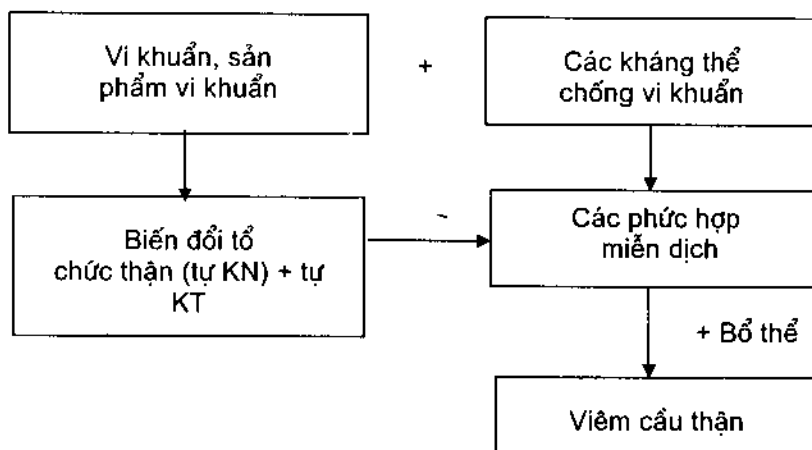
Cavelti dùng thận thỏ trộn với độc tố liên cầu tan máu nhóm A tiêm cho thỏ lạnh cũng gây được viêm cầu thận.

Haymann dùng thận thỏ nghiền với tá chất freund tiêm vào ổ bụng thỏ đã gây được viêm cầu thận.

• *Cơ chế bệnh sinh:*

Các bằng chứng về lâm sàng và thực nghiệm trên đây đã thừa nhận: viêm cầu thận do cơ chế miễn dịch.

Khi một kháng nguyên nào đó (vi khuẩn, độc tố vi khuẩn) xâm nhập, cơ thể sẽ được miễn cảm và tạo ra kháng thể chống lại. Kháng thể sẽ kết hợp với kháng nguyên hình thành các phức hợp miễn dịch. Một số phức hợp miễn dịch lưu hành và lắng đọng tại các mao mạch cầu thận gây hoạt hóa hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin huyết tương..., tạo ra một ổ viêm làm tổn thương cầu thận, rối loạn chức năng của cầu thận (chức năng lọc), protein và một số tế bào lọt qua cầu thận vào ống thận ra ngoài.



• *Biểu hiện và hậu quả:*

Thiếu niệu hoặc vô niệu. Nước tiểu màu đỏ, đục, tỷ trọng cao, có protein, hồng cầu, bạch cầu, trụ hạt... Toan máu, có nhiều sản phẩm chuyển hóa, tăng urê, tăng áp lực thẩm thấu.

Hậu quả: suy thận, hôn mê thận.

4.3. Viêm cầu thận mạn

Nguyên nhân gây viêm cầu thận mạn rất phức tạp, có một số trường hợp do viêm cầu thận cấp chuyển thành, còn đa số trường hợp là viêm cầu thận mạn ngay từ đầu và dẫn đến suy thận. Nguyên nhân gây viêm cầu thận mạn chưa rõ,

nhưng cơ chế bệnh sinh thì hướng về tự miễn, quá mẫn typ III, xảy ra sau các bệnh hệ thống.

Thoạt đầu, chỉ có một số nephron bị thoái hoá và không hồi phục, các nephron còn lại vẫn đảm nhiệm được chức năng đào thải các chất. Về sau, số lượng các nephron bị thoái hóa tăng dần lên, thận thích nghi bằng cách phì đại và sau đó xơ hóa.

Hậu quả: khi số nephron giảm trên 70% thì chức năng lọc giảm làm ứ đọng nhiều sản phẩm chuyển hóa trong máu như: urê, creatinin, acid.. dẫn đến: Phù, urê huyết cao, protein niệu, tăng huyết áp, thiếu máu.

4.4. Thận hư nhiễm mỡ

Đó là tình trạng cầu thận bị tổn thương để protein lọt ra ngoài nhiều và tế bào ống thận bị nhiễm mỡ.

- Nguyên nhân: đa số các trường hợp không xác định được nguyên nhân. Có một số trường hợp do tắc nghẽn tĩnh mạch thận, sau nhiễm độc toàn thân, sau một số trường hợp viêm cầu thận.
- Biểu hiện: Lâm sàng: phù to, phù nhanh, phù toàn thân gây tràn dịch ở màng phổi, màng tim, màng bụng. Phù không giảm khi cho ăn nhạt.
- Xét nghiệm:
 - + Nước tiểu: số lượng nước tiểu giảm, có nhiều protein (albumin > 20g/24giờ).
 - + Máu: Protein giảm, chủ yếu giảm albumin, trong khi đó tăng α_2 và β globulin làm cho tỷ lệ A/G giảm, tăng lipid và cholesterol.
- Cơ chế bệnh sinh: trước đây cho rằng: tổn thương đầu tiên là ở ống thận sau đó lan đến cầu thận và gây bệnh thận nhiễm mỡ.

Quan niệm hiện nay: nhờ kính hiển vi điện tử, người ta phát hiện được tổn thương đầu tiên xảy ra ở cầu thận: màng cơ bản dày lên, có những đám lắng đọng ở hai bên màng, mất khoảng cách giữa các tế bào có chân và màng cơ bản. Bên cạnh các tổn thương của cầu thận thì người ta còn thấy hiện tượng: bào tương các tế bào ống thận bị nhiễm mỡ, xuất hiện các trụ mỡ trong lòng ống thận. Màng lọc cầu thận bị tổn thương để lọt nhiều albumin, lipid.., tế bào ống thận đã tái hấp thu một phần vào bào tương của chúng.

5. SUY THẬN

5.1. Suy thận cấp

Suy thận cấp là biến chứng nặng của nhiều bệnh lý tại thận, thường do nhiễm khuẩn, nhiễm độc nặng. Các biểu hiện chính của suy thận cấp bao gồm:

- Hội chứng tăng urê huyết.
- Rối loạn thăng bằng nước- điện giải.



- Rối loạn thăng bằng kiềm toan.

Tiến triển thường rất nặng, tỷ lệ tử vong cao. Nếu được điều trị kịp thời, đặc biệt lọc máu (chạy thận nhân tạo) thì tiên lượng rất tốt.

5.2. Suy thận mạn

Suy thận mạn là hậu quả cuối cùng của các bệnh thận. Bệnh thường xảy ra từ từ, tiến triển qua nhiều đợt, chức năng thận giảm dần theo thời gian và không hồi phục được, tình trạng nhiễm độc lại tăng dần.

- Lâm sàng: tứ chứng widal.
 - + Phù: mức độ phù tùy theo tình trạng tiến triển của bệnh.
 - + Nước tiểu: thiếu niệu, protein niệu, hồng cầu và trụ niệu.
 - + Máu: thiếu máu, toan máu, urê máu cao.
 - + Huyết áp cao: do thận thiếu máu, tiết nhiều renin.
- Điều trị: thường phải lọc máu bằng chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận.

5.3. Hôn mê thận

Là giai đoạn cuối cùng và nặng nề nhất của bệnh thận.

Cơ chế bệnh sinh: trước đây người ta cho rằng: urê huyết cao gây nhiễm độc thần kinh và dẫn đến hôn mê. Bằng chứng: Bệnh nhân có urê huyết cao, nôn, nhức đầu, hơi thở khai.. Giả thuyết này không được thừa nhận khi Vollman làm thực nghiệm: nối 2 niệu quản của chó vào ruột để cho urê và các chất độc không thải ra ngoài mà được hấp thu trở lại máu. Kết quả: không xảy ra hôn mê cho chó thực nghiệm, ngay cả khi urê huyết lên đến 8g/l.

Barker và nhiều tác giả khác cho rằng: hôn mê thận là do nhiều yếu tố, urê cao là dấu hiệu cho biết tình trạng ứ đọng các chất độc trong cơ thể bệnh nhân thận.

- Nhiễm độc: nhiều chất độc, sản phẩm chuyển hóa của các chất không được thải, vượt quá khả năng khử độc của gan.. Indol, phenol, scartol, các diamin.. vào máu gây nhiễm độc thần kinh.
- Nhiễm toan: nhiều acid của các quá trình chuyển hoá: Lactic, citric, acetic.. ứ lại.
- Suy giảm chức năng các cơ quan khác: bệnh lý của thận ảnh hưởng và làm rối loạn chức năng nhiều cơ quan khác, đặc biệt là gan. Bệnh lý mạn tính của thận cũng gây ra tình trạng suy sụp chung cho toàn thân.

KHÁI NIỆM VỀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày khái niệm về miễn dịch không đặc hiệu và miễn dịch đặc hiệu.
2. Giải thích vai trò của các yếu tố tham gia đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu.
3. Trình bày khái quát hai phương thức đáp ứng miễn dịch đặc hiệu (dịch thể, tế bào).

1. ĐẠI CƯƠNG

Đáp ứng miễn dịch là một biện pháp quan trọng và phức tạp nhận ra và loại bỏ cái lạ (kháng nguyên) ra khỏi cơ thể nhằm bảo toàn tính toàn vẹn của cơ thể.

Đáp ứng miễn dịch có thể chia ra làm hai loại: miễn dịch tự nhiên hay miễn dịch không đặc hiệu và miễn dịch thu được hay miễn dịch đặc hiệu. Theo tiến hóa thì miễn dịch tự nhiên có trước và là cơ sở cho miễn dịch thu được. Hai loại đáp ứng này song song tồn tại và có mối liên quan với nhau rất chặt chẽ.

2. MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN (NATURAL IMMUNITY) HAY MIỄN DỊCH KHÔNG ĐẶC HIỆU (NON - SPECIFIC IMMUNITY)

2.1. Khái niệm

Miễn dịch tự nhiên hay miễn dịch không đặc hiệu là khả năng bảo vệ của cơ thể sẵn có ngay khi mới đẻ, mang tính di truyền, không đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trước của cơ thể với kháng nguyên xâm nhập lần đầu hay các lần sau, nó có vai trò quan trọng khi cơ thể chưa có miễn dịch thu được.

2.2. Các yếu tố tham gia đáp ứng miễn dịch tự nhiên

2.2.1. Hàng rào vật lý: da và niêm mạc

Da và niêm mạc là hàng rào vật lý quan trọng nhằm ngăn chặn các yếu tố ngoại môi xâm nhập vào cơ thể.

Da gồm nhiều lớp tế bào, quá trình sừng hóa (tế bào sừng: keratocyte), bong và đổi mới của lớp tế bào ngoài cùng đã tạo nên một hàng rào quan trọng loại trừ các yếu tố gây bệnh. Vì vậy da không bị xây xát sẽ ngăn cản được sự xâm nhập của kháng nguyên.

Niêm mạc được bao phủ bởi lớp chất nhầy, ngăn không cho vi khuẩn và các vật lạ bám trực tiếp vào tế bào để xâm nhập vào sâu trong cơ thể. Nhờ có nhiều tuyến tiết dịch nên niêm mạc mắt, miệng, tiết niệu... luôn được rửa sạch. Nhờ các nhung mao ở niêm mạc đường hô hấp nên bụi và vi khuẩn không xâm nhập



vào phế nang mà bị ngăn cản lại và đẩy ra ngoài bằng phản xạ ho, hắt hơi. Đối với những hạt bụi có kích thước nhỏ vào sâu tận phế quản sẽ bị đại thực bào phổi ăn và tiêu.

2.2.2. Hàng rào hóa học

Tại da, nhờ các chất tiết có độ toan như acid lactic, acid béo của lớp mỡ dưới da làm cho vi khuẩn không thể tồn tại lâu trên da. Nhưng nếu pH của da tăng do sử dụng xà phòng quá kiềm hay các chất tẩy khác, da sẽ bị tổn thương và dễ nhiễm khuẩn.

Tại niêm mạc, nhờ có chất nhầy bao phủ nên tế bào không bị các vi khuẩn trực tiếp bám vào để gây hại. Lysozym của dịch nước mắt, nước bọt, sữa... có tác dụng phá huỷ vỏ của một số vi khuẩn. Protein làm tăng tính thấm vi khuẩn (BPT = Bacterial Permeability Increasing Protein) liên kết với vách LPS Lipopolysacharid của vi khuẩn gây thủng màng và phong bế enzym của vi khuẩn và bất hoạt chúng.

Một số thành phần của huyết thanh có vai trò bảo vệ không đặc hiệu quan trọng:

- **Bổ thể:** bổ thể là protein enzym gồm nhiều thành phần và được hoạt hóa theo một trình tự nhất định. Trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên, bổ thể chủ yếu được hoạt hóa theo con đường alternative (đường khác). Khi được hoạt hóa, mỗi thành phần được cắt ra ít nhất làm hai phần, mỗi phần có tác dụng riêng. C3a, C5a là một trong những thành phần của C3 và C5 được hoạt hóa, có tác dụng hoá hướng động bạch cầu, gây giãn mạch, giải phóng các hoá chất trung gian từ các hạt của bạch cầu ái kiềm. C3b lại có tác dụng dính vào vi khuẩn, giúp cho các tế bào thực bào tiếp cận và tiêu diệt vi khuẩn.
- **Interferon (IFN)** do nhiều tế bào sau khi hoạt hóa sản xuất ra. IFN có hoạt tính chống không đặc hiệu các virus nhiễm ở tế bào cùng loài. Những tế bào bị nhiễm virus có khả năng sinh ra IFN thấm vào các tế bào xung quanh, giúp cho các tế bào này không bị virus xâm nhập tiếp. IFN còn có tác dụng kích thích các tế bào tiết ra protein phong bế quá trình sao chép của virus ở khâu ARN thông tin (ARNm), ức chế quá trình sinh sôi của virus.

2.2.3. Hàng rào tế bào









Hàng rào này quan trọng và phức tạp nhất, bao gồm nhiều loại tế bào nhưng chủ yếu và quan trọng nhất là các thực bào (tiểu thực bào và đại thực bào).

Thực bào:

- **Tiểu thực bào** là bạch cầu hạt trung tính của máu, chúng có vai trò đối với các vi khuẩn ngoài tế bào.
- **Đại thực bào** là tế bào có nguồn gốc từ tủy xương, phân hóa thành tế bào Mono ở máu, rồi di chuyển đến các mô để trở thành các tế bào của hệ thống võng nội mô, chúng có vai trò thực bào và trình diện kháng nguyên.

Quá trình thực bào được chia ra làm 3 giai đoạn:

- Giai đoạn gắn: các vi sinh vật dính vào các tế bào thực bào nhờ các protein liên kết hay các receptor bề mặt. Thông qua các phân tử dính cũng như các receptor, thông tin sẽ được chuyển vào trong tế bào làm cho tế bào được hoạt hóa bằng cách thò giả túc, hình thành phagosome, tăng cường hoạt động của enzym để nuốt và tiêu.
- Giai đoạn nuốt: màng tế bào bị lõm vào, chất nguyên sinh sẽ tạo ra chân giả bao vây lấy vi sinh vật, rồi đóng kín, tạo thành hốc thực bào (phagosome).
- Giai đoạn tiêu: các hạt lysosom tiến đến hốc thực bào, hoà màng lysosom và phagosome thành phagolysosom. Vi sinh vật bị tiêu diệt theo hai cơ chế:
 - + Cơ chế phụ thuộc oxy: oxy chuyển thành anion superoxyt (O_2^-) và oxyt nitơ (NO, NO⁻, NO₂, ONOO⁻). Tạo nên acid hypochloro, chloramin có khả năng tiêu diệt cả vi khuẩn lẫn virus.

1) Vi khuẩn	2)	3)	4)
			
Hóa ứng động	Bám dính	Hoạt hóa màng	Khởi tắt thực bào
5)	6)	7)	8)
			
Hình thành phagosome	Hình thành phagolysosom	Tiêu và diệt	Phóng thích

Hình 1. Quá trình thực bào và tiêu diệt một vi khuẩn

Chú thích:

- . 1, 2 và 3: Giai đoạn gắn nhờ hóa ứng động, bám dính và hoạt hóa màng.
- . 4, 5 và 6: Giai đoạn nuốt nhờ hình thành phagosome và các hạt lysosom thành phagolysosom.
- . 7 và 8: Giai đoạn tiêu do quá trình diệt vi khuẩn nhờ cơ chế phụ thuộc oxy (hình thành các gốc tự do: O_2^- , NO...-)
- . Cuối cùng các sản phẩm thoái hóa được phóng thích ra ngoài.



- + Cơ chế không phụ thuộc oxy: các enzym tiêu protein, enzym thủy phân, lysozym, lactoferin... có thể diệt vi khuẩn.

Quá trình thực bào này được khuếch đại nhờ một số thành phần đã hoạt hóa, các chất làm tăng phản ứng viêm cấp, các chất gây sốt (IL-1, IL-6).

Tế bào diệt tự nhiên: NK (Natural Killer cell)...

2.2.4. Hàng rào thể chất

Hàng rào này bao gồm tất cả các đặc điểm về hình thái và chức năng của cơ thể, có tính chất di truyền và quyết định tính phản ứng của cơ thể đối với các yếu tố lạ xâm nhập, tạo nên sự khác biệt giữa cá thể này với cá thể khác hoặc loài này với loài khác trong đề kháng hay tính nhạy cảm đối với vi sinh vật nào đó.

Ngày nay, khái niệm thể chất trong bệnh sinh được thể hiện ở sự liên quan nhiều ít đối với các phức hợp hoà hợp mô (MHC).

2.3. Viêm không đặc hiệu

Viêm không đặc hiệu với 4 triệu chứng kinh điển: sưng, nóng, đỏ, đau là một hiện tượng rất hay gặp của các cơ chế bảo vệ trên. Cốt lõi của quá trình viêm không đặc hiệu này là phản ứng tế bào, cùng với hàng loạt chuỗi phản ứng giúp cho phản ứng tế bào thuận lợi.

Rối loạn vận mạch: trước tiên là co mạch do phản xạ thần kinh, tiếp sau đó là do giãn mạch (vừa kích thích vừa điều hoà quá trình viêm) do tác dụng của các yếu tố hóa học như sản phẩm của hoạt hóa bổ thể (C3a, C5a), các kinin của huyết tương (bradikinin), histamin, serotonin, các enzym của hạt bạch cầu toan, bạch cầu trung tính và các cytokin (IL-1, IL-6, TNF) do đại thực bào và tế bào NK tiết ra, các sản phẩm chuyển hóa tại ổ viêm và các gốc tự do ... Phản ứng viêm không đặc hiệu là phản ứng có lợi giúp cơ thể tiêu diệt các yếu tố gây bệnh và nó chỉ có hại khi phản ứng của cơ thể quá mức bình thường gây nên nhiễm toan, sốt cao, nhiễm độc...

Tóm lại hàng loạt các cơ chế bảo vệ không đặc hiệu trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên đã giúp tiêu diệt và loại trừ kháng nguyên ra khỏi cơ thể và có tác dụng khởi động đáp ứng miễn dịch thu được (miễn dịch đặc hiệu) khi kháng nguyên tái xâm nhập.

3. MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC (ACQUIRED IMMUNITY) HAY MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU (SPECIFIC IMMUNITY)

3.1. Khái niệm

Miễn dịch thu được hay miễn dịch đặc hiệu là khả năng bảo vệ của cơ thể khi cơ thể đã có tiếp xúc với kháng nguyên một cách chủ động (vacxin) hay ngẫu nhiên hoặc do được truyền các tế bào có thẩm quyền miễn dịch (miễn dịch vay mượn) hoặc truyền kháng thể (miễn dịch thụ động).

3.2. Các bước đáp ứng miễn dịch thu được

3.2.1. Bước nhận diện kháng nguyên

Các tế bào có thẩm quyền miễn dịch của hệ thống miễn dịch có thể nhận diện những kháng nguyên đã được tế bào trình diện xử lý từ kháng nguyên có cấu trúc phức tạp thành những peptid nhỏ. Một số kháng nguyên là chất đa đường hay protein có cấu trúc lặp đi lặp lại nhiều lần (kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức) thì lympho B có thể nhận diện được trực tiếp còn mọi kháng nguyên khác đều được các tế bào trình diện xử lý và trình diện trong khuôn khổ của các phân tử MHC cho lympho T.

3.2.2. Bước cảm ứng (hoạt hóa, tương tác và ghi nhớ)

- Hoạt hóa: kháng nguyên sau khi bị xử lý thành các mảnh peptid nhỏ (epitop) thì được các tế bào trình diện cho lympho T ở tại các hạch. Lympho T hoạt hóa nhờ các thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên và tiết ra cytokin để tác động lên các tế bào khác.
- Tương tác: dưới tác dụng của cytokin lên các tế bào khác thì đáp ứng không còn đặc hiệu mà mang tính chất điều hoà qua lại giữa các tế bào tham gia đáp ứng. Lympho B sản xuất kháng thể dịch thể đổ vào dịch nội môi, lympho T sinh ra kháng thể tế bào nằm ngay trên màng tế bào.
- Ghi nhớ: đáp ứng miễn dịch lần đầu cường độ không cao và thời gian duy trì đáp ứng ngắn. Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên (mẫn cảm), một số tế bào lympho T và B đã biệt hóa trở thành tế bào trí nhớ. Do vậy, tiếp xúc lại với kháng nguyên ấy, thì đáp ứng miễn dịch sẽ phát triển nhanh và mạnh, tạo thành một clon tế bào chuyên sản xuất ra kháng thể đặc hiệu, thời gian duy trì đáp ứng dài.

3.2.3. Bước hiệu ứng

Các tế bào lympho đã được mẫn cảm sản xuất ra kháng thể dịch thể hoặc tế bào và kháng thể này kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên làm mất hiệu lực của kháng nguyên, loại trừ kháng nguyên. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu bao gồm đáp ứng miễn dịch tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể. Hai đáp ứng miễn dịch này có mối liên quan với nhau rất chặt chẽ và phức tạp.

- Đáp ứng qua trung gian tế bào (cell mediated immunity):

Miễn dịch qua trung gian tế bào là đáp ứng có tầm quan trọng rất lớn. Khi đại thực bào tiêu, xử lý và trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T, receptor của lympho T (tương tự như globulin miễn dịch) kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên ở phần hoạt động lộ ra khỏi tế bào. Sự kết hợp này làm cho lympho T được hoạt hóa và kích thích tế bào tiết ra lymphokine, chất có vai trò quan trọng trong tương tác và điều hoà miễn dịch. Các tế bào lympho T trở thành những tế bào hoạt hóa tăng cường hay kìm hãm miễn dịch trực tiếp tế bào với tế bào hay thông qua chất tiết của chúng. Các tế bào này là các tế bào được mẫn cảm của lympho T (tế bào gây độc, tế bào quá mẫn chậm, tế bào trí nhớ), tăng cường hay kìm hãm miễn dịch trực tiếp hoặc thông qua chất tiết của chúng.



- Đáp ứng miễn dịch dịch thể là đáp ứng có vai trò bảo vệ thông qua các kháng thể dịch thể hoà tan. Bản chất của kháng thể là globulin nên được gọi là globulin miễn dịch (Ig = immunoglobulin) do tương bào (plasmacell) biệt hoá từ lympho B sản xuất. Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức tiếp xúc với globulin miễn dịch có trên bề mặt của lympho B (sIg) thì lympho B được hoạt hóa trực tiếp. Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức thì gián tiếp phải qua lympho T hỗ trợ (Th: T helper).

Các globulin miễn dịch có thể lưu lại trong nội môi một thời gian, có thể có ái tính với tế bào có hạt ưa kiềm (IgE), có thể kết hợp với kháng nguyên có khả năng hoạt hóa bổ thể (IgG, IgM) và làm giải phóng ra các hóa chất trung gian có trong phản ứng viêm đặc hiệu.

3.3. Viêm đặc hiệu

Phản ứng viêm đặc hiệu xảy ra khi cơ thể đã được tiếp xúc với kháng nguyên và đã có kháng thể dịch thể hay kháng thể tế bào.

Nguyên nhân của viêm đặc hiệu là sự kết hợp kháng nguyên và kháng thể.

Viêm đặc hiệu cũng gồm 4 triệu chứng: sưng, nóng, đỏ, đau và cũng có cơ chế tương tự như trong viêm không đặc hiệu. Phức hợp kháng nguyên và kháng thể sẽ hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển, sản phẩm của hoạt hóa bổ thể (C3a, C5a) gây ra hướng động bạch cầu và rối loạn vận mạch. Phức hợp kháng nguyên và kháng thể gắn trên các tế bào ái kiềm thì giải phóng các chất hoạt mạch, gây rối loạn tuần hoàn. Phức hợp miễn dịch có thể bị đại thực bào ăn nhờ receptor đặc hiệu có trên bề mặt của chúng. Nếu thừa kháng thể thì phức hợp miễn dịch thường đọng tại chỗ nơi kháng nguyên xâm nhập (hiện tượng Arthus). Nếu thừa kháng nguyên, thì phức hợp miễn dịch có thể vẫn hòa tan và lưu hành trong máu, có thể lắng đọng ở nội mao mạch gây viêm rải rác ở một số mô như khớp xương, màng đáy cầu thận, tại các chỗ lắng đọng sẽ bị tổn thương tổ chức do có quá trình hoạt hóa bổ thể.

Các chất hoạt mạch được giải phóng gây nên dẫn mạch, các bạch cầu hạt và đơn nhân tập trung ở ổ viêm. Đại thực bào có mặt tại ổ viêm làm nhiệm vụ dọn dẹp những tổ chức bị tổn thương đồng thời giải phóng ra các enzym nội bào làm tổn thương cả các tế bào xung quanh. Tình trạng này nếu kéo dài, các tế bào miễn dịch tập trung càng nhiều dẫn đến hình thành u hạt (viêm mạn tính).

Tóm lại, đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào là hai phương thức của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Chúng có mối liên quan với nhau rất chặt chẽ. Vì vậy trong mọi đáp ứng thường thấy cả hai, nhưng có thể đáp ứng này trội hơn đáp ứng kia. Mặc dù sự tương tác kháng thể dịch thể hay tế bào với kháng nguyên theo các cách khác nhau, nhưng với chung một mục đích là vô hiệu hóa và loại trừ kháng nguyên ra khỏi cơ thể.

3.4. Các đặc điểm cơ bản của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu

3.4.1. Tính đặc hiệu

Do cấu trúc không gian ba chiều bổ cứu cho nhau của kháng nguyên và kháng thể tương ứng, nên kháng thể dịch thể hay tế bào đều kết hợp đặc hiệu

với một epitop kháng nguyên nhất định. Tuy nhiên, nếu một kháng nguyên khác có cấu trúc kháng nguyên tương tự thì kháng thể đó có thể kết hợp (phản ứng chéo).

3.4.2. Tính đa dạng

Có rất nhiều epitop kháng nguyên trong tự nhiên (ước tính khoảng 10^9 các epitop kháng nguyên). Cơ thể có đủ kháng thể đặc hiệu với tất cả các epitop kháng nguyên đó. Tính đa dạng được thể hiện ở cấu trúc phần cảm thụ của kháng thể.

3.4.3. Trí nhớ

Sau khi lympho bào tiếp xúc với kháng nguyên lần 1, chúng sẽ phân triển và giữ lại hình ảnh của cấu trúc kháng nguyên để có thể đáp ứng ngay khi gặp lại kháng nguyên đó vào các lần sau.

3.4.4. Điều hoà

Nhờ các thông tin do các tế bào tiết ra như các phân tử bám dính, cytokin, Ig, nội tiết, thần kinh mà hệ thống miễn dịch có thể tự điều hoà. Quá trình này bị rối loạn sẽ sinh ra tình trạng bệnh lý miễn dịch.

3.4.5. Khả năng phân biệt bản chất kháng nguyên

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chỉ loại bỏ đối với những kháng nguyên lạ khi xâm nhập vào cơ thể, còn với kháng nguyên của bản thân thì dung nạp. Nhờ có đặc điểm này mà cơ thể sinh vật tồn tại được

Kết luận:

Đáp ứng miễn dịch là một biện pháp đặc thù quan trọng và phức tạp của sinh vật để tồn tại. Đáp ứng miễn dịch tự nhiên có từ lúc mới sinh bằng các hàng rào bảo vệ cơ thể. Đáp ứng miễn dịch tự nhiên tạo tiền đề cho đáp ứng miễn dịch thu được. Với hai phương thức của đáp ứng miễn dịch thu được là miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch dịch thể thì cơ thể sẽ có khả năng nhận diện, hoạt hóa và hiệu ứng với kháng nguyên để loại trừ kháng nguyên lạ khỏi cơ thể nhằm đảm bảo sự toàn vẹn của cá thể và của loài.



ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TẾ BÀO

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. *Trình bày quá trình biệt hóa của tế bào lympho T.*
2. *Trình bày vai trò của tế bào lympho T trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.*
3. *Trình bày quá trình hình thành đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Đáp ứng miễn dịch tế bào là một trong hai phương thức đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, bao gồm hai phản ứng: miễn dịch bảo vệ, được gọi là miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI = cell Mediated Immunity) và phản ứng quá mẫn muộn (DTH = Delayed Type Hypersensitivity). CMI được hình thành dưới tác động của các cytokin, còn DTH- dưới tác động của chemokin. Yếu tố hoại tử u (TNF = Tumor Necrosis Factor) đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động và khuếch đại chemokin cho DTH. Đáp ứng miễn dịch tế bào là một quá trình rất phức tạp với những phản ứng ức chế và điều hoà, trong đó các lympho bào T và các phân tử chế tiết đóng vai trò quyết định. Đáp ứng miễn dịch tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể có mối liên quan với nhau một cách rất chặt chẽ.

2. QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA CỦA TẾ BÀO LYMPHO T

Trong quá trình biệt hóa để trưởng thành (chín), tế bào lympho T hoàn toàn phụ thuộc vào tuyến ức (Thymus).

2.1. Nguồn gốc sự di cư tới tuyến ức và quá trình chín của lympho T

Tế bào lympho T và mọi tế bào máu đều có nguồn gốc từ tuỷ xương. Sau một số lần biệt hóa, tế bào nguyên thủy của tuỷ xương đã tách ra nhánh lympho. Nhánh lympho này lại tách ra thành hai nhánh nữa là lympho T và B. Chúng được đưa vào tuần hoàn rất sớm, khi cơ thể còn ở giai đoạn bào thai.

Tế bào lympho bào T đến tuyến ức, nhờ chất hóa hướng động thymotaxin của tuyến ức tiết ra. Vùng vỏ tuyến ức là nơi định cư đầu tiên, những tế bào ở đây non nhất và đông đảo nhất (chiếm 90-95%). Nhờ có hormon "tại chỗ" hay còn gọi là "vi môi" do tuyến ức tiết ra gồm thymulin, $\alpha 1$ thymosin, $\beta 4$ Thymosin và Thymopoietin, các tế bào lympho T sinh sản, biệt hóa và trưởng thành, sau đó di cư vào vùng tuỷ ức, tiếp tục chín và được tung vào máu để định cư lần 2 ở các cơ quan lympho ngoại vi: hạch, lách và niêm mạc. Tỷ lệ và số lượng tế bào lympho T ở máu ngoại vi cao hơn hẳn tế bào lympho B. Điều đó rất phù hợp với chức năng nhận biết kháng nguyên và loại trừ kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

2.2. Quá trình biệt hóa ở tuyến ức thành hai dưới nhóm lympho T

Tế bào lympho bào T sinh sản ở vùng vỏ rất mạnh, nhưng tỷ lệ chết rất cao do ở giai đoạn biệt hóa sớm lympho T gặp một lượng kháng nguyên lớn, chúng sẽ bị chết. Những kháng nguyên này là kháng nguyên của bản thân mà các dòng tế bào lympho T này “sẽ chống” trong tương lai. Kết quả là sẽ không có các dòng tế bào lympho tự chống lại kháng nguyên của bản thân cơ thể. Cũng lúc này, nếu đưa kháng nguyên ngoại lai vào thì dòng tế bào lympho tương ứng cũng bị tiêu diệt và cơ thể suốt đời sẽ dung nạp mà không chống lại kháng nguyên đó.

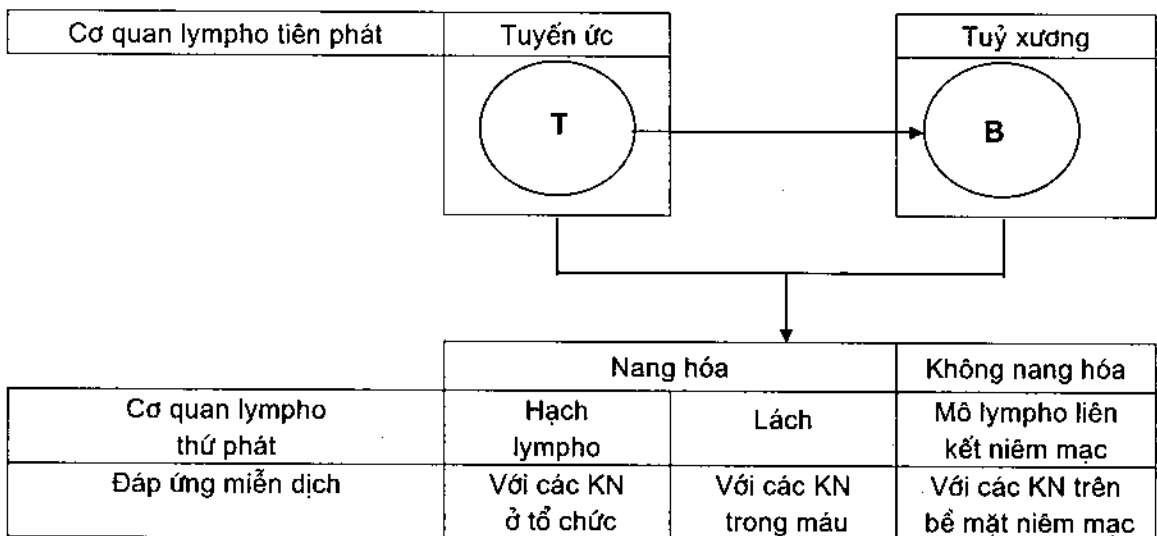
Số lượng tế bào lympho T còn sống đi vào vùng tuỷ rất thấp (5-10%). Tuy theo giai đoạn biệt hóa và chín, bằng kháng thể đơn dòng người ta có thể phát hiện trên bề mặt lympho T có những protein khác nhau. Các protein này được coi là "dấu ấn" bề mặt của tế bào, cho đến nay các protein đó được gọi là CD, kèm theo con số nói lên thứ tự phát hiện ra nó (C = Cluster, class : cụm, lớp; D Determinant, Differentiation : xác định, biệt hóa). Chẳng hạn tế bào non nhất ở vỏ tuyến ức có CD38, tiếp đó, có CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 hoặc CD8. Khi vào vùng tuỷ, lympho T tách ra thành hai dòng nhỏ ; một dòng mất CD4 (còn CD8 và các CD khác) đó là tiền thân của tế bào lympho T ức chế ký hiệu là Ts (suppressor : ức chế) ; và một dòng mất CD8 (còn CD4 và các CD khác) - đó là tiền thân của tế bào lympho T hỗ trợ, ký hiệu là Th (helper : hỗ trợ, giúp đỡ).

T hỗ trợ: có CD4, CD2, CD3, CD5, CD7...

T ức chế: có CD8, CD2, CD3, CD5, CD7...

Đến nay, tổng số CD được phát hiện là trên 130 CD. Số lượng một loại CD có thể tăng, giảm tùy thuộc trạng thái hoạt động của tế bào, tùy thuộc nguồn kích thích.

Khi tế bào lympho T trưởng thành chúng theo tuần hoàn đến cơ quan lympho ngoại vi. Tại đây, chúng tự sinh sản để duy trì quần thể. Đời sống của tế bào lympho T từ 4 đến 20 ngày, nhưng nếu được kháng nguyên hoạt hoá thì có thể sống tới 140 ngày.

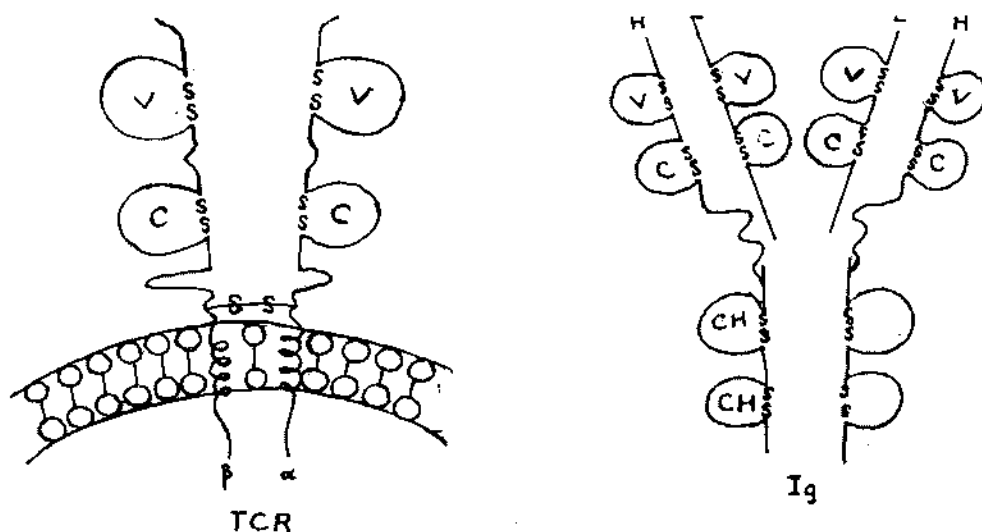


Hình 1. Nguồn gốc và quá trình chín của tế bào lympho T

3. CHỨC NĂNG NHẬN BIẾT KHÁNG NGUYÊN CỦA TẾ BÀO LYMPHO T

3.1. Vai trò của TCR (T cell receptor)

Phân tử CD4 và CD8 giúp Th và Tc tiếp cận đúng tế bào trình diện kháng nguyên cùng MHC lớp II hay là MHC lớp I. Còn việc nhận biết kháng nguyên lại do receptor của lympho T (TCR). Receptor này có cấu trúc tương tự như kháng thể, cũng gồm 2 chuỗi protein α và β , mang các gốc glucid, nối liên chuỗi (và nội chuỗi) bằng các cầu s-s. Đặc biệt cũng có vùng hằng định (C) và vùng biến đổi (V). Nhờ vùng biến đổi này mà mỗi quần thể Th, Tc chỉ nhận ra một kháng nguyên phù hợp. Có sự sắp xếp lại gen khi tổng hợp vùng V. Vì vậy, TCR được xếp vào đại gia đình Ig và cũng có tính đa dạng như Ig.

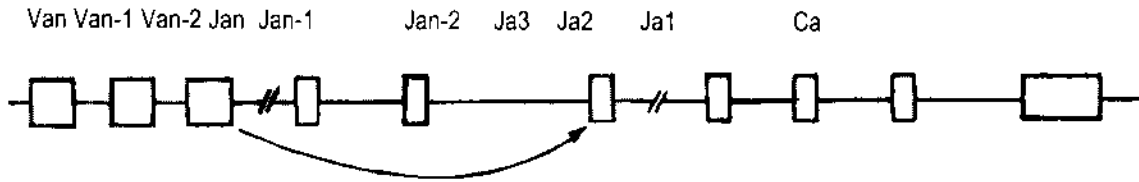


Hình 2. Sơ đồ cấu trúc của TCR so với Ig

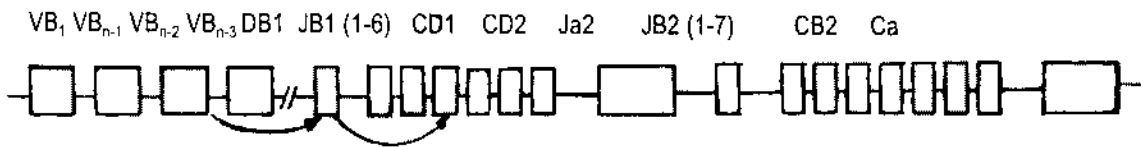
Các gen và sự sắp xếp lại gen khi sản xuất TCR: gen mã cho chuỗi α của TCR xếp hàng dọc trên nhiễm sắc thể số 14, còn chuỗi β thì trên nhiễm sắc thể số 7. Các gen nguyên thủy phải qua nhiều quá trình biến đổi (giai đoạn ở tuyến ức) để có TCR xuất hiện trên bề mặt lympho T. Tuy vậy, khi lympho T đã trưởng thành đầy đủ, vẫn có sự sắp xếp lại gen để có được TCR phù hợp với tính đa dạng của kháng nguyên có trong tự nhiên.

Cùng với Ig, những nucleotid được sao chép để có mRNA được gọi là exon, còn các đoạn không được sao chép gọi là intron với vai trò sắp xếp lại exon và cho phép exon nào được sao chép để có TCR phù hợp. Như vậy, sự sắp xếp xảy ra chủ yếu dành cho vùng thay đổi (V). Các gen mã cho vùng V của chuỗi α gồm ít nhất 50 gen V và 100 gen J (Join = nối). Khi tổ hợp lại chuỗi α có thể có vô số biến thể TCR khác nhau. Vùng V của chuỗi β cũng như vậy có 6 gen V, 2 gen D (Diversity: tính đa dạng) và 13 gen J.

A. *Cụm gen mã cho chuỗi α*



B. *Cụm gen mã cho chuỗi β*



Hình 3. Sơ đồ các gen mã cho TCR

3.2. Vai trò của MHC (Major Histocompatibility Complex) và kháng nguyên đã "xử lý"

MHC là phức hợp hoà hợp mô chủ yếu, có vai trò quan trọng trong trình diện kháng nguyên. Các kháng nguyên hoàn toàn phải được các tế bào trình diện kháng nguyên (APC = Antigen Presenting Cell) xử lý từ dạng protein hình cầu thành các đoạn peptid đủ nhỏ và thẳng có kích thước khớp với rãnh gắn peptid của các phân tử MHC ở trên APC đó.

Các kháng nguyên ở bên ngoài tế bào (ngoại bào) (protein của vi khuẩn, protein hoà tan) được APC thực bào, xử lý và trình các peptid cùng với MHC lớp II. Phức hợp peptid (epitop) và MHC lớp II trình trên APC thường được các tế bào Th (TCD4) có cùng phân tử MHC lớp II nhận biết.

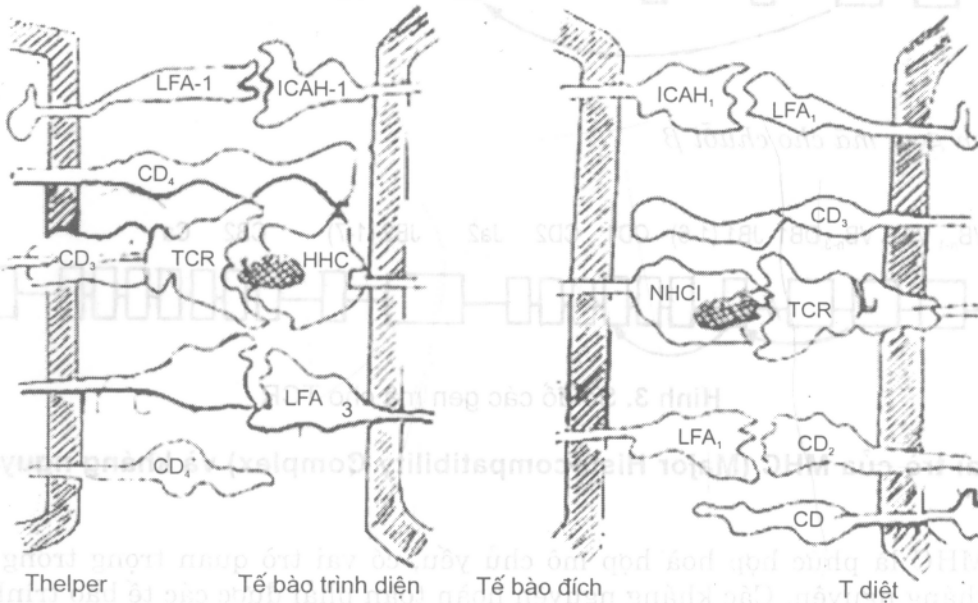
Các kháng nguyên ở bên trong tế bào (kháng nguyên nội bào) (protein virus, protein tế bào ung thư) được xử lý trong nội bào thành các đoạn peptid mới thường được kết hợp với phân tử MHC lớp I. Phức hợp này được trình diện ngay trên các tế bào mang kháng nguyên ấy (tế bào đích), và được các CTL (cytotoxic T lymphocyte = Tc) có CD8⁺ có cùng phân tử MHC lớp I nhận biết và diệt.

3.3. Vai trò của các phân tử kết dính

Ngoài 3 cặp liên kết quan trọng là MHC lớp II-CD4, MHC lớp I-CD8 và TCR-KN thì còn rất nhiều cặp kết dính khác có vai trò giúp neo chặt hai tế bào trình diện và nhận biết kháng nguyên có hiệu quả và giúp các tế bào (Th, Tc) nhận diện hoạt hóa, để tiết ra các hoạt chất (lymphokin). Sở dĩ có được hiệu quả này là do có sự thay đổi hóa sinh sâu sắc ở tế bào được hoạt hóa.

Các phân tử kết dính đã được biết rất rõ như ICAM (Intercellular Adhesion Molecule: phân tử kết dính liên kết tế bào) LFA-3 (lymphocyte Function Antigen:

kháng nguyên chức năng của tế bào lympho), LFA-1 trên các tế bào nhận biết (TCD4, TCD8) và các CD (CD2, CD45) làm nhiệm vụ kết dính. Ví dụ: nếu dùng kháng thể chống LFA-1 trên tế bào sẽ làm nó mất khả năng kết dính thì vai trò gây độc của Tc sẽ giảm hoặc mất, đồng thời giảm hoặc mất khả năng tương tác giữa Th với đại thực bào, cũng như giữa Th với lympho B trong sản xuất kháng thể dịch thể.



Hình 4. Hình tượng các phân tử kết dính trong hoạt hóa TB lympho T

4. HOẠT HÓA TẾ BÀO LYMPHO T

Cytokine là hoạt chất do tế bào sau khi miễn cảm tiết ra để hoạt hóa các tế bào. Khoảng cách của một cytokine có tác dụng hoạt hóa tế bào ở rất xa thì được gọi là telecrin (tele: xa; crin; chất tiết), ở gần gọi là paracrin và nếu tự tác dụng lên chính mình thì gọi là autocrin.

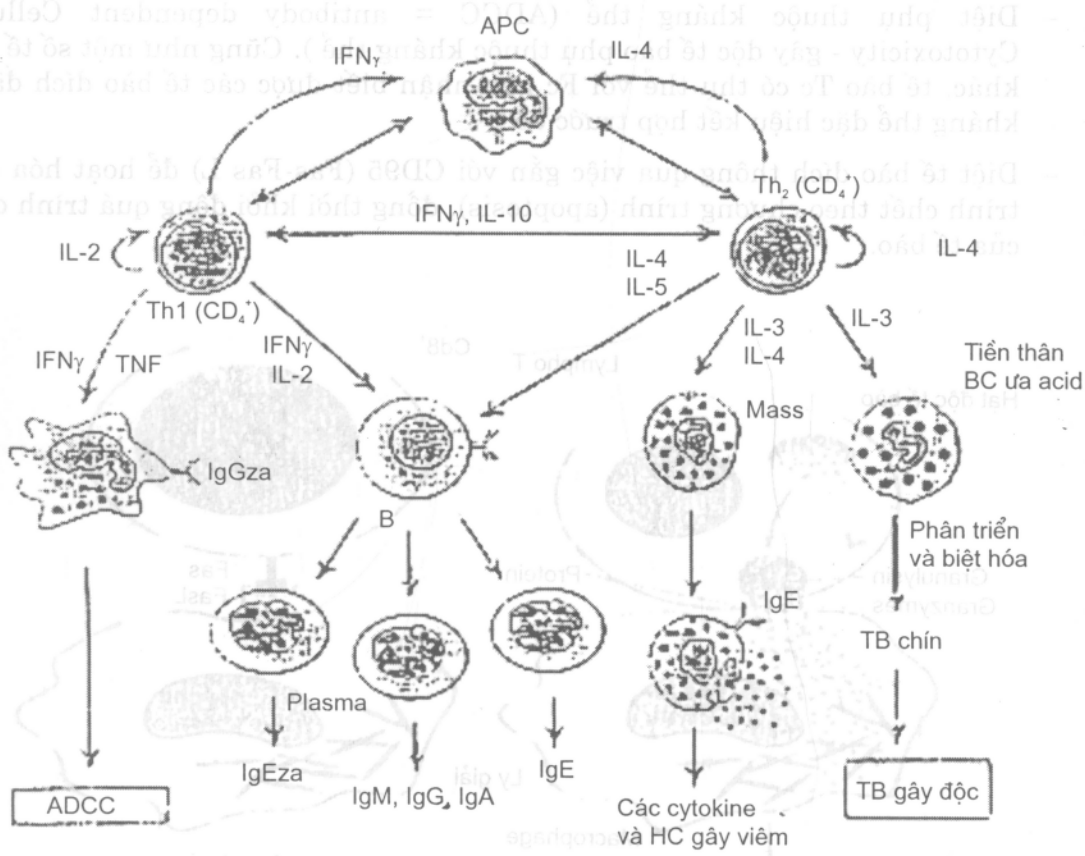
Trong quá trình Th, Tc nhận biết kháng nguyên không thể thiếu vai trò của cytokine, nó là tín hiệu để lympho T hoạt hóa.

4.1. Tín hiệu cần và đủ để T_h hoạt hóa

- Tín hiệu 1: Kháng nguyên được trình diện bởi đại thực bào ở MHC lớp II.
- Tín hiệu 2: Interleukin-1 (IL-1) do đại thực bào hoạt hóa tiết ra.

4.2. Tín hiệu cần và đủ để T_c hoạt hóa

- Tín hiệu 1: kháng nguyên được trình diện bởi tế bào nhiễm virus và tế bào ung thư sau khi đã xử lý trong nội bào thành các đoạn peptid mới.
- Tín hiệu 2: IL-2 do tế bào Th hoạt hóa tiết ra.



Hình 5. Vai trò của Th đối với các tế bào miễn dịch khác

4.3. Hiệu quả hoạt hóa của các tế bào lympho trong miễn dịch tế bào

4.3.1. Th hoạt hóa

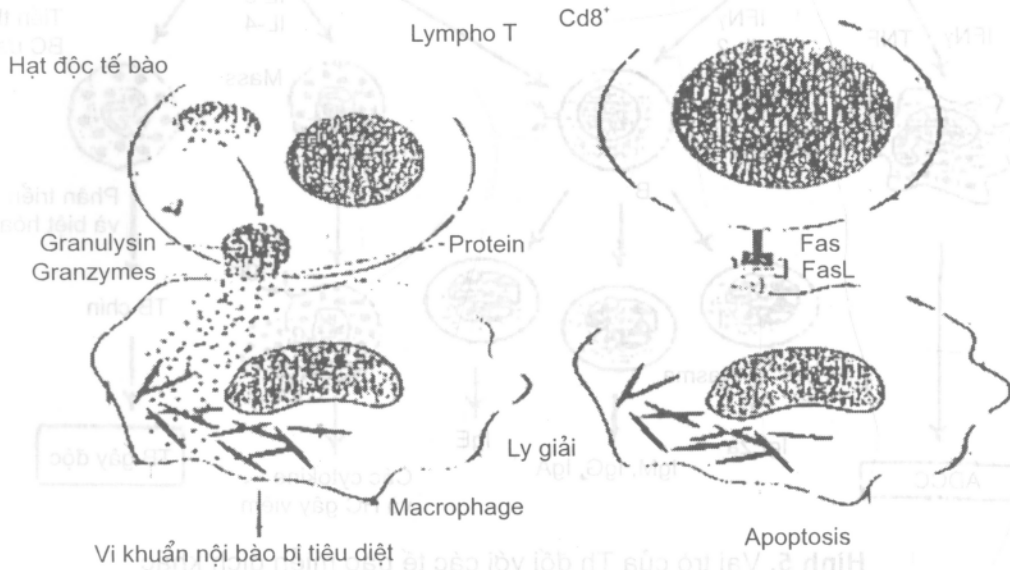
IL-4, IL-5 do Th tiết ra tác động lên tế bào lympho B, giúp B trở thành tương bào, sinh ra kháng thể dịch thể. IL-2 tác động lên chính Th, giúp Th phân triển. IL-2 còn tác động lên Tc, giúp Tc thành Tc hoạt hóa. Như vậy, mặc dù Th không được trực tiếp loại trừ kháng nguyên, nhưng có vai trò "nhạc trưởng" chỉ huy dàn nhạc miễn dịch cả tế bào lẫn dịch thể, đặc biệt đối với các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức.

4.3.2. Tc hoạt hóa

Sự hoạt hóa của Tc thể hiện bằng tiết ra các "độc tố" tế bào, có tên chung là cytotoxin. Cơ chế diệt tế bào đích (tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư) của Tc:

- Diệt trực tiếp bởi TNF (Tumor Neerosis Factor = yếu tố hoại tử u). TNF có khả năng gây hoại tử tế bào ung thư, do đó nó có tên như vậy. Diệt trực tiếp bởi chất tiết của Tc là perforin. Perforin có vai trò như bả thể, tạo nên lỗ thủng ở màng tế bào đích, khiến tương chất thoát ra, muối và nước đi vào làm vỡ tế bào.

- Diệt phụ thuộc kháng thể (ADCC = antibody dependent Cellular Cytotoxicity - gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể). Cũng như một số tế bào khác, tế bào Tc có thụ thể với Fc nên nhận biết được các tế bào đích đã có kháng thể đặc hiệu kết hợp trước đó.
- Diệt tế bào đích thông qua việc gắn với CD95 (Fas-Fas L) để hoạt hóa quá trình chết theo chương trình (apoptosis), đồng thời khởi động quá trình chết của tế bào.



Hình 6. Cơ chế diệt tế bào đích của TCD8

4.3.3. Lympho T quá mẫn chậm (T_{DTH} = delayed Type hypersensitivity)

T_{DTH} tham gia vào phản ứng quá mẫn chậm, có vai trò tạo ra ổ viêm. Dưới tác động của chemokin, các tế bào viêm (chủ yếu là đại thực bào) sẽ tập trung đến ổ viêm nhằm khu trú kháng nguyên lại và loại trừ kháng nguyên tại chỗ. Với phân tử CD4 có trên bề mặt tế bào nên tế bào T_{DTH} cũng có khả năng nhận biết kháng nguyên ngoại lai (tín hiệu 1) gắn MHC lớp II và cytokin IL-2 (tín hiệu 2) do Th hoạt hóa tiết ra. Các cytokin do T_{DTH} hoạt hóa là MIF (Migration inhibition factor: yếu tố ức chế di tản bạch cầu), MAF (Macrophage Activation Factor: yếu tố hoạt hóa đại thực bào). Cả hai yếu tố này đều có vai trò loại trừ kháng nguyên một cách có hiệu quả như tập trung đại thực bào, ức chế sự di động của chúng và hoạt hóa chúng làm tiết ra các chất gây viêm: IL-6, TNF...

4.3.4. Một số tế bào diệt khác: NK, LAK, K

- NK (Natural killer cell: tế bào diệt tự nhiên) là các tế bào lympho có hạt to (large granular lymphocyte=LGL) bắt màu azua, chiếm 2-5% lympho bào máu ngoại vi, có thụ thể với Fc của Ig. Cơ chế tiêu diệt tế bào đích tương tự Tc.

- LAK (Lymphokin activated killer cell): là tế bào NK được hoạt hóa bởi một số lymphokin, như IL-2, IFN... tế bào LAK có khả năng diệt tế bào đích rất mạnh mẽ hơn tế bào NK và K)
- K (Killer cell): các tế bào này được phủ kháng thể do số lượng thụ thể Fc của chúng rất lớn, nên chúng có khả năng diệt tế bào đích rất hiệu quả. Cơ chế diệt này như Tc và được gọi là ADCC.
- Lympho bào B: với những kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức, lympho bào B chịu sự chi phối của Th. Dưới tác động của interleukin do Th hoạt hóa tiết ra như IL-4, IL-5... lympho B trở thành tương bào, mà sinh kháng thể dịch thể đặc hiệu với kháng nguyên mà Th nhận biết.

5. QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH CMI

5.1. Điều kiện để có CMI

- Có hai quần thể tế bào trình diện (đại thực bào) và quần thể tế bào nhận diện (tế bào lympho T) ở cơ thể đáp ứng miễn dịch.
- Hai quần thể tế bào này phải có cùng kháng nguyên hoà hợp mô chủ yếu.

Thí nghiệm chứng minh điều kiện để có CMI : người ta chiếu tia xạ cho chuột với mục đích huỷ hoạt động của hai quần thể này. Sau đó tiêm trả lại cho chúng một trong hai quần thể tế bào lấy từ chuột đồng chủng thì chuột không có đáp ứng CMI. Nhưng nếu tiêm trả lại cho chúng cả hai thì CMI xuất hiện. Hiện tượng này chỉ có thể thực hiện khi hai quần thể này có cùng kháng nguyên hòa hợp mô (ở chuột là Ia và ở người là MHC).

5.2. Mẫn cảm để hoạt hóa tế bào lympho T

5.2.1. Mẫn cảm lần đầu (viêm không đặc hiệu)

Kháng nguyên được đại thực bào đưa theo đường bạch huyết đến hạch gần nhất. Lympho T ở vùng vỏ hạch đó tăng sinh mạnh làm hạch sưng to. Trên bề mặt lympho T hình thành receptor đặc hiệu với quyết định kháng nguyên. Sau 6 ngày, những tế bào lympho này được mẫn cảm, rời hạch tới lách, các hạch khác và vào tuần hoàn để nhận biết kháng nguyên lạ đó và loại trừ chúng.

5.2.2. Mẫn cảm lần sau (viêm đặc hiệu)

Nếu kháng nguyên gây mẫn cảm lần trước vào lại thì chỉ cần 10 giờ sau tại chỗ tiêm sẽ xuất hiện viêm. Phản ứng viêm này tăng dần và đạt mức tối đa khoảng 48 - 72 giờ sau. Các tế bào thâm nhiễm ở ổ viêm là bạch cầu đơn nhân, tế bào Langerhans biểu bì, lympho T và một ít lympho B.

5.3. Kết quả của CMI

- Hoạt hóa các tế bào có thẩm quyền miễn dịch.
- Phân triển quần thể tế bào Th và các tế bào khác như Tc, T diệt, T_{DTH}.



- Hoạt hóa lympho bào B.
- Hoạt hóa lympho Tc.
- Tập trung nhiều tế bào viêm đến nơi có kháng nguyên gây viêm đặc hiệu, gây quá mẫn chậm trễ.
- Tạo ra các tế bào lympho Th nhớ, Tc nhớ và lympho B nhớ.

5.4. Một số hiện tượng CMI

- Hiện tượng Kock (1890): hiện tượng này do Rober Kock (Đức) tiêm vi khuẩn lao (BK: Bacillus Kock) vào dưới da chuột lang. Ổ lao xuất hiện tại chỗ tiêm và chuột chết nếu như chưa từng bị lao (chuột chưa được mẫn cảm). Nếu chuột đã bị lao (đã được mẫn cảm với kháng nguyên lao) thì ổ viêm cứng, thâm nhiễm đại thực bào và lympho bào.
- Phản ứng Mantoux: tiêm trong da mặt trước cẳng tay 0,1 ml chứa 5-10 đơn vị PPD. Sau 72 giờ xuất hiện một nốt sần cứng trên nền đỏ, chứa đầy lympho T_{DTH} và đại thực bào. Nếu cơ thể đã được mẫn cảm thì ổ viêm có đường kính 5 - 10mm, còn nếu > 10 mm là có nhiễm lao và nếu > 10 mm kèm theo có loét là lao đang tiến triển. Nếu cơ thể bị suy giảm miễn dịch tế bào thì dù trước đó đã tiếp xúc với kháng nguyên lao vẫn không xuất hiện ổ viêm.
- Hiện tượng bong mảnh ghép: mảnh ghép dị gen sẽ bong sau 1-2 tuần nếu như có đáp ứng CMI, biểu hiện tuần hoàn giảm dần, mảnh ghép thiếu nuôi dưỡng nên tái đi và tím lại, hiện tượng hoại tử xuất hiện từ ngoài lan dần vào toàn thể mảnh ghép và bong. Các tế bào thâm nhiễm ở mô ghép là tế bào lympho, tế bào mono và rất ít tương bào. Nếu mảnh ghép này được ghép lại ở các lần sau thì sẽ bong nhanh hơn, mảnh ghép bong ngay sau ghép, gọi là ghép trắng.

Kết luận:

Trong quá trình tiến hóa của sinh vật, miễn dịch tế bào hình thành trước miễn dịch dịch thể, là một phương thức đáp ứng miễn dịch đặc hiệu có ý nghĩa rất lớn trong bảo vệ cơ thể. Tế bào lympho T có vai trò quan trọng bậc nhất trong nhận biết và loại trừ kháng nguyên. Th hỗ trợ lympho B trong sản xuất kháng thể dịch thể, hỗ trợ Tc, T_{DTH} và T diệt trong tiêu diệt tế bào đích (tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư). Ở cơ thể suy giảm miễn dịch tế bào sẽ kèm theo suy giảm miễn dịch dịch thể và dễ bị nhiễm trùng cơ hội và ung thư như suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV. Ts có vai trò ức chế miễn dịch nhờ đó mà cơ thể không mắc các bệnh tự miễn.

Hai phương thức đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể có mối liên quan và hỗ trợ cho nhau một cách rất chặt chẽ nhằm loại trừ kháng nguyên lạ khỏi cơ thể và đảm bảo tính toàn vẹn của cơ thể.

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THỂ DỊCH

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày được một cách khái quát về nguồn gốc, quá trình trưởng thành, biệt hóa và di chuyển của tế bào lympho B.
2. Mô tả được cấu trúc đơn giản của phân tử Ig.
3. Trình bày được 5 loại Ig chính.
4. Trình bày các chức năng sinh học quan trọng của kháng thể dịch thể.

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu của cơ thể bao gồm miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch thể dịch. Lympho bào B chịu trách nhiệm về miễn dịch thể dịch thông qua sản phẩm của mình là các kháng thể hoà tan trong máu và các dịch thể khác. Các kháng thể ấy gọi là globulin miễn dịch: Ig (immunoglobulin).

1. TẾ BÀO LYMPHO B

Tế bào lympho B chiếm khoảng 5 đến 15% số tế bào lympho tuần hoàn trong máu. Trên bề mặt tế bào lympho B có cả hai phân tử MHC lớp I, lớp II và thụ thể (receptor) với kháng nguyên là BCR (B cell receptor). BCR là các globulin miễn dịch bề mặt: sIg (surface immunoglobulin). Sau khi được hoạt hóa, tế bào lympho B chuyển thành các tương bào (plasma cell) sản xuất Ig.

1.1. Nguồn gốc, quá trình trưởng thành ở tuỷ xương

Tế bào B là một phân nhánh của tế bào gốc dòng lympho (LSC: lymphoid stem cell). LSC là tế bào gốc định hướng của tế bào gốc sinh máu đa năng (PHSC: pluripotential hematopoietic stem cell). Vì không có túi Fabricius như loài chim, tế bào lympho B của người sinh ra và trưởng thành (chín) ở tuỷ xương qua các giai đoạn chính sau đây.

- *Tế bào hướng B*: trên bề mặt có phân tử MHC, cụm biệt hóa CD10 và CD34 (CD: cluster differentiation). CD10 còn có tên là CALLA: kháng nguyên bạch cầu dòng lympho cấp ở trẻ em (common acute lymphoblastic leukemia antigen).
- *Tế bào tiền B*: ngoài CD34, có thêm CD19, CD20 trên bề mặt. Trong tế bào, ban đầu tổng hợp và sắp xếp polypeptid chuỗi nặng, sau đó tổng hợp chuỗi nhẹ để hình thành phân tử Ig đưa ra bề mặt tế bào.
- *Tế bào B trưởng thành*: trên tế bào chỉ còn CD19, CD20 và các globulin miễn dịch bề mặt (sIg). Các sIg còn có tên là: thụ thể của tế bào B (BCR) để nhận biết kháng nguyên. Khi đã có BCR thì tế bào B được coi là tế bào đã trưởng thành (còn gọi là tế bào B chín nhưng còn trinh) đi vào máu và đến các vùng không phụ thuộc tuyến ức của các mô lympho ngoại vi.



1.2. Trưởng thành, biệt hóa sau khi tiếp nhận kháng nguyên

Tại vùng không phụ thuộc tuyến ức của các mô lympho ngoại vi, thoát đầu các tế bào lympho B tập trung thành nang lympho tiên phát, nếu được kháng nguyên kích thích thì nang này sẽ nở rộng ra và xuất hiện trung tâm mầm, chuyển thành nang thứ phát. Hoạt hóa tế bào B do các yếu tố:

- Các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức: tế bào lympho B được hoạt hóa trực tiếp.
- Các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức: phải nhờ tế bào lympho T hỗ trợ (T_h).
- Các chất phân bào không đặc hiệu: LPS (lipopolysaccarid) của *E. coli*, chất gây phân bào đa clôn (PWM: pokeweed mitogen).

Trên bề mặt tế bào lympho B có các phân tử màng. Các phân tử xuất hiện theo quá trình trưởng thành của tế bào B, gọi là dấu ấn. Các phân tử màng có chức năng liên kết với một phân tử khác (thường gọi là thụ thể: receptor). Các thụ thể chính của tế bào B:

- *Đối với kháng nguyên*: các globulin miễn dịch bề mặt: sIg. Nhờ các sIg này mà tế bào B có thể nhận biết kháng nguyên và được hoạt hoá in vivo, in vitro.
- *Đối với bổ thể*: các CR1 (complement receptor, còn có tên CD35), CR2 (CD21), giúp tế bào B gắn được với bổ thể.
- *Đối với các interleukin*: thụ thể với IL-2: IL-2R (tiếp nhận IL-2, còn có tên: CD25), thụ thể với interferon- γ (IFN- γ) và với các interleukin có tác dụng sinh trưởng, biệt hóa như: IL-4, IL-5, IL-6.
- *Đối với virus Epstein Barr (EBV)*: Phân tử CD21 của tế bào B gắn với EBV, chuyển chúng vào trong tế bào làm cho tế bào B chuyển thành tế bào bất tử (tế bào Raji), ứng dụng tạo tế bào lai trong quy trình sản xuất kháng thể đơn clôn.
- *Thụ thể với chất phân bào đa clôn: PWM.*

Lympho bào B không có khả năng nuốt những kháng nguyên cỡ khổ lớn, nhưng nhờ có các BCR mà có thể tiếp nhận được những kháng nguyên nhỏ hoà tan, đặc hiệu với BCR. Phức hợp KN-KT này sẽ được thu nhận vào nội bào (endocytosis). Nhờ sự sắp xếp lại gen, nên BCR có tính đa dạng, vì vậy số lượng clôn tế bào B lên đến 10^7 loại khác nhau, có nghĩa là nhận biết được nhiều nhóm quyết định kháng nguyên khác nhau trên phân tử kháng nguyên.

- Với các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức: thường là các polysaccharid. Vì có nhiều epitop lặp đi lặp lại trên phân tử nên các polysaccharid trực tiếp hoạt hoá tế bào B. Tuy nhiên, nếu không có sự hỗ trợ tiếp của tế bào T (T helper: T_h) thì sự hoạt hoá của tế bào B sẽ bị hạn chế ở mức chỉ sản xuất IgM, không sản xuất tiếp được IgG.
- Với phần lớn các kháng nguyên, đặc biệt là các protein (kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức): sau khi kết hợp với các sIg tương ứng, các tế bào B muốn



hoạt hóa thành tương bào (plasma cell) sản xuất các Ig thì phải nhờ các cytokin của T_h tiết ra:

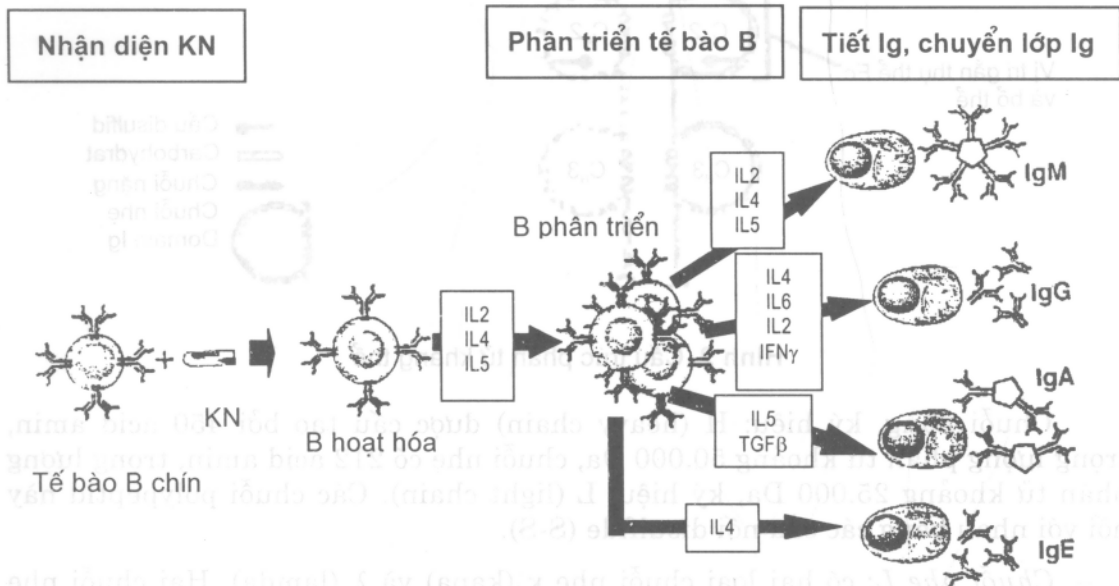
IL-4, BCGF (B cell growth factor), giúp tế bào B miễn cảm phân triển.

IL-5, IL-6 (còn gọi là BCDF: B cell differentiation factor), yếu tố biệt hóa tế bào B, giúp chúng chuyển thành tương bào sản xuất Ig. Có lẽ, tùy thuộc lượng các interleukin khác nhau mà tổng hợp các lớp Ig khác nhau:

IL-4, IL-5, IL-6 → IgG và IgM

IL-5 → IgA

IL-4 → IgE



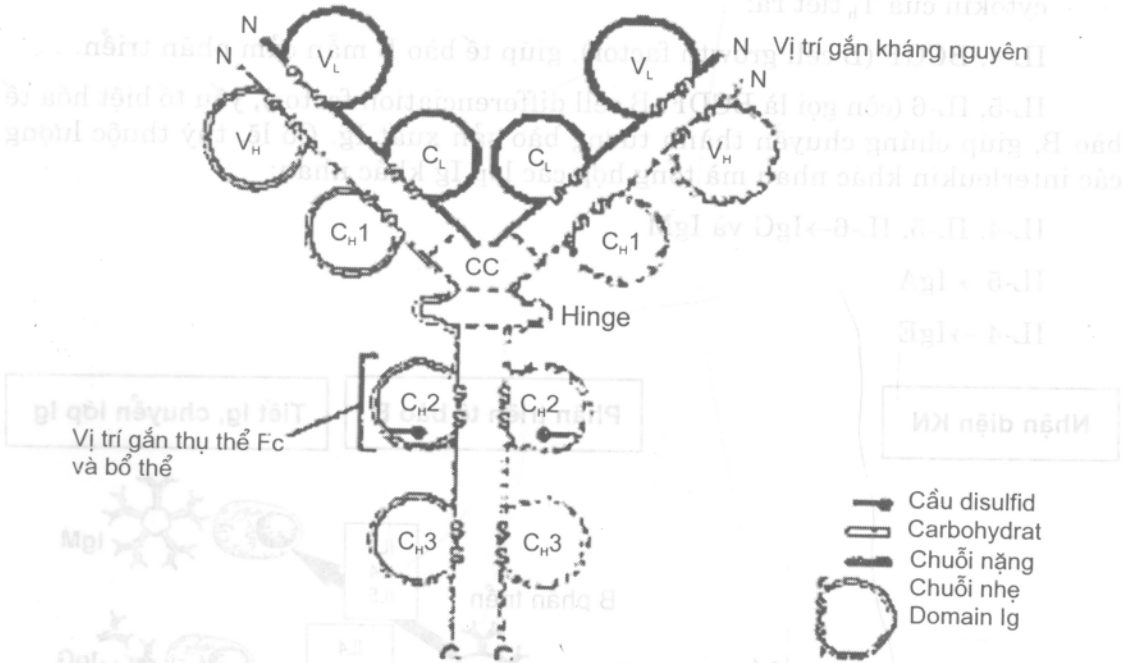
Hình 1. Vai trò của cytokin đối với sự phát triển và biệt hóa của tế bào B

2. GLOBULIN MIỄN DỊCH

Globulin miễn dịch: Ig (Ig: immunoglobulin) là các glycoprotein có hoạt năng kháng thể (kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng).

2.1. Cấu trúc khái quát của phân tử globulin miễn dịch

Nhờ các kỹ thuật chiết tách, tinh khiết và cắt phân tử Ig bằng các enzym tiêu protein mà người ta đã xác định được cấu trúc của một đơn phân Ig. Phân tử globulin miễn dịch gồm một hay nhiều đơn phân (đơn vị) tạo thành. Mỗi đơn vị được cấu tạo bởi hai đôi chuỗi polypeptid giống nhau từng đôi một: hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ.



Hình 2. Cấu trúc phân tử kháng thể

Chuỗi nặng, ký hiệu: H (heavy chain) được cấu tạo bởi 450 acid amin, trọng lượng phân tử khoảng 50.000 Da, chuỗi nhẹ có 212 acid amin, trọng lượng phân tử khoảng 25.000 Da, ký hiệu: L (light chain). Các chuỗi polypeptid này nối với nhau bằng các cầu nối disulfide (S-S).

- **Chuỗi nhẹ L:** có hai loại chuỗi nhẹ κ (kapa) và λ (lamda). Hai chuỗi nhẹ trong cùng một đơn vị Ig hoàn toàn giống nhau, hoặc là cùng 2 kapa hoặc là cùng 2 lamda. Tỷ lệ các phân tử Ig có 2 kapa hoặc 2 lamda khác nhau giữa các loài. Ở người, tỷ lệ $\kappa/\lambda = 2/1$.

Chuỗi nhẹ được chia thành 2 phần:



- + Một phần có đầu tận cùng $-NH_2$ gọi là phần thay đổi V(variable, ký hiệu chung: V_L). Tùy theo chuỗi nhẹ là κ hay λ mà có: V_κ hoặc V_λ . trình tự các acid amin trong phần này thay đổi từng nhóm một và khác nhau giữa các loài, giữa các cá thể trong cùng loài, thậm chí trong cùng một cá thể. Ngoài ra, còn có một số vị trí, tại đó các acid amin cực kỳ thay đổi, nơi kết hợp với kháng nguyên.

- + Một phần có tận cùng -COOH gọi là phần hằng định C (constant), ký hiệu chung là C_L (C_k hoặc $C\lambda$). Các acid amin của phần này tương đối ít thay đổi.

- *Chuỗi nặng H*: cấu tạo tương tự như chuỗi nhẹ.

Phần thay đổi V, ký hiệu là V_H , khoảng 110 acid amin, có một số đoạn các acid amin cực kỳ thay đổi gọi là vùng quyết định tính bổ trợ CDR (complementary determining region) xen kẽ với những đoạn có các acid amin ít thay đổi gọi là vùng làm khung FR (framework region).

Phần hằng định C, ký hiệu là C_H , có khoảng 330 acid amin, chia ra các vùng C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , giữa C_{H1} và C_{H2} là vùng bản lề, có các cầu nối S-S làm cho phân tử Ig dễ mở ra, khớp vào trong quá trình kết hợp với kháng nguyên.

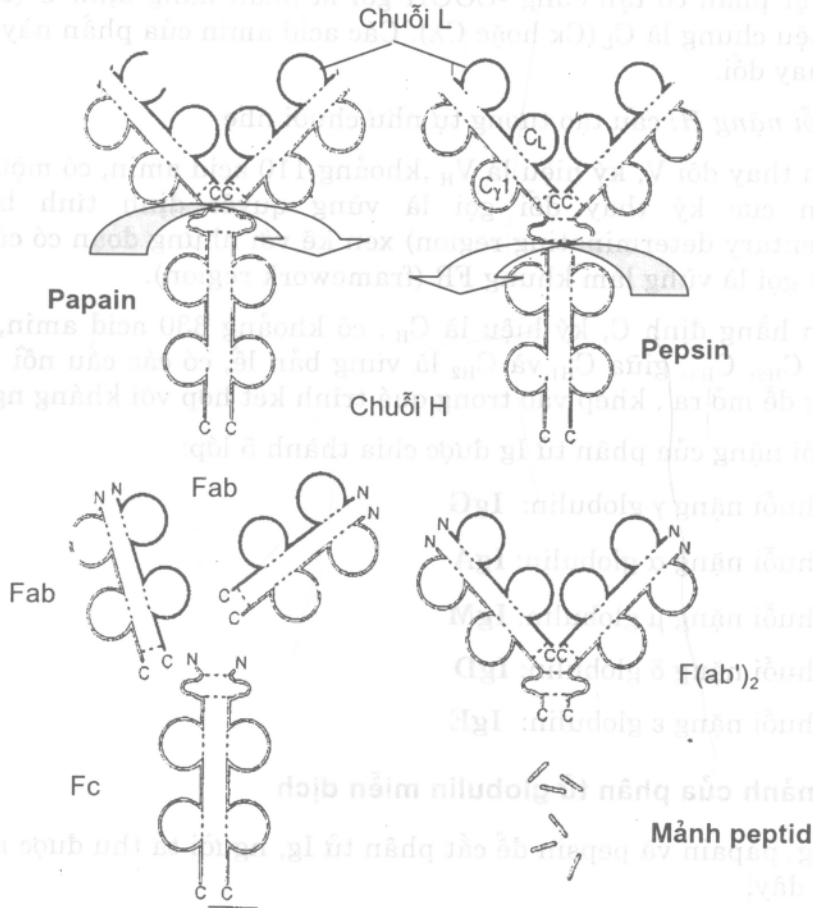
Chuỗi nặng của phân tử Ig được chia thành 5 lớp:

- + Chuỗi nặng γ globulin: **IgG**
- + Chuỗi nặng α globulin: **IgA**
- + Chuỗi nặng μ globulin: **IgM**
- + Chuỗi nặng δ globulin: **IgD**
- + Chuỗi nặng ϵ globulin: **IgE**

2.2. Các mảnh của phân tử globulin miễn dịch

Dùng papain và pepsin để cắt phân tử Ig, người ta thu được một số mảnh chính sau đây.

- Với *papain*: thu được 3 mảnh:
 - + Hai mảnh giống hệt nhau gọi là Fab (fragment antigen-binding), gồm một chuỗi nhẹ nối với một phần chuỗi nặng bằng một cầu S-S, chỉ có một vị trí kết hợp với kháng nguyên.
 - + Một mảnh Fc (fragment crystallisable) là nửa sau của một chuỗi nặng, có khả năng gắn lên một số tế bào và gắn với mô thể.
- Với *pepsin*: Enzym này cắt phân tử Ig ở vị trí bên ngoài hai cầu nối S-S của chuỗi nặng, do vậy thu được một mảnh lớn và một mảnh bé:
 - + Mảnh lớn: $F(ab')_2$ gần như hai mảnh Fab trên chập lại và chứa cả vùng bản lề, cho nên có hai vị trí kết hợp với kháng nguyên. Mảnh này có chức năng của một kháng thể hoàn toàn, in vivo ít gây phản ứng phụ cho nên được dùng trong điều trị, in vitro tạo được phản ứng tủa và phản ứng ngưng kết với kháng nguyên.
 - + Mảnh bé: Fc, phần cuối của chuỗi nặng.



Hình 3. Các mảnh của phân tử IgG

2.3. Các lớp của globulin miễn dịch

2.3.1. IgG

IgG là kháng thể có hàm lượng cao nhất trong máu, chiếm khoảng 70-75% tổng số các Ig, hệ số lắng 7S, trọng lượng phân tử 146000 Da, được chia thành 4 phụ lớp là IgG1: 66%, IgG2: 23%, IgG3: 7%, IgG4: 4%. Đặc điểm các phụ lớp của IgG là khác nhau về số lượng, vị trí các cầu nối S-S trong phân tử. IgG1 và IgG4 có 2 cầu nối S-S, IgG2 có 4, IgG3 có 15 cầu nối S-S. IgG trong huyết thanh người Việt Nam có khoảng 1400- 1600mg/100ml, cao hơn người châu Âu. IgG có một số đặc tính sinh học chính sau đây:

Hoạt hóa bổ thể: IgG1, IgG2, IgG3.

Gắn trên các tế bào: dưỡng bào, đại thực bào, bạch cầu trung tính, ái toan, tiểu cầu, tế bào diệt tự nhiên (NK).

Chuyển qua rau thai. Nhờ đặc tính này nên các tuần đầu của trẻ mới sinh có khả năng tự bảo vệ.

IgG là kháng thể chống độc tố, chống vi khuẩn, virus, protein, hapten.

2.3.2. IgA

IgA huyết thanh gồm IgA1: 80% và IgA2: 20%, hằng số lắng 7S, trọng lượng phân tử 160.000 Da. IgA trong huyết thanh người Việt Nam khoảng 320 mg/100ml. Trong các dịch niêm mạc như nước mắt, nước mũi, sữa, nước bọt, dịch niêm mạc đường hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục. IgA ở dạng IgA tiết, 2 hoặc 3 đơn phân IgA nối với nhau nhờ chuỗi J của tế bào plasma và mảnh tiết Sc của niêm mạc (secretory component) tạo nên IgA dimer hoặc trimer. Nhờ cấu tạo này mà IgA tiết không bị các enzym tiêu protein trong niêm mạc phá hủy.

IgA là kháng thể bảo vệ tại chỗ của hệ thống niêm mạc.

2.3.3. IgM

IgM chiếm khoảng 10% tổng số các Ig, hằng số lắng 19S, trọng lượng phân tử khoảng 900.000 Da. Trong huyết thanh người Việt Nam có khoảng 170mg/100ml. IgM là một pentamer do 5 đơn vị nối với nhau qua chuỗi J (joining chain) thành hình như một ngôi sao.

IgM là kháng thể xuất hiện sớm nhất khi cơ thể bị các yếu tố gây bệnh xâm nhập. Do đặc điểm về cấu tạo nên IgM có háo tính cao kết hợp với kháng nguyên, kết hợp mạnh với bổ thể.

2.3.4. IgD

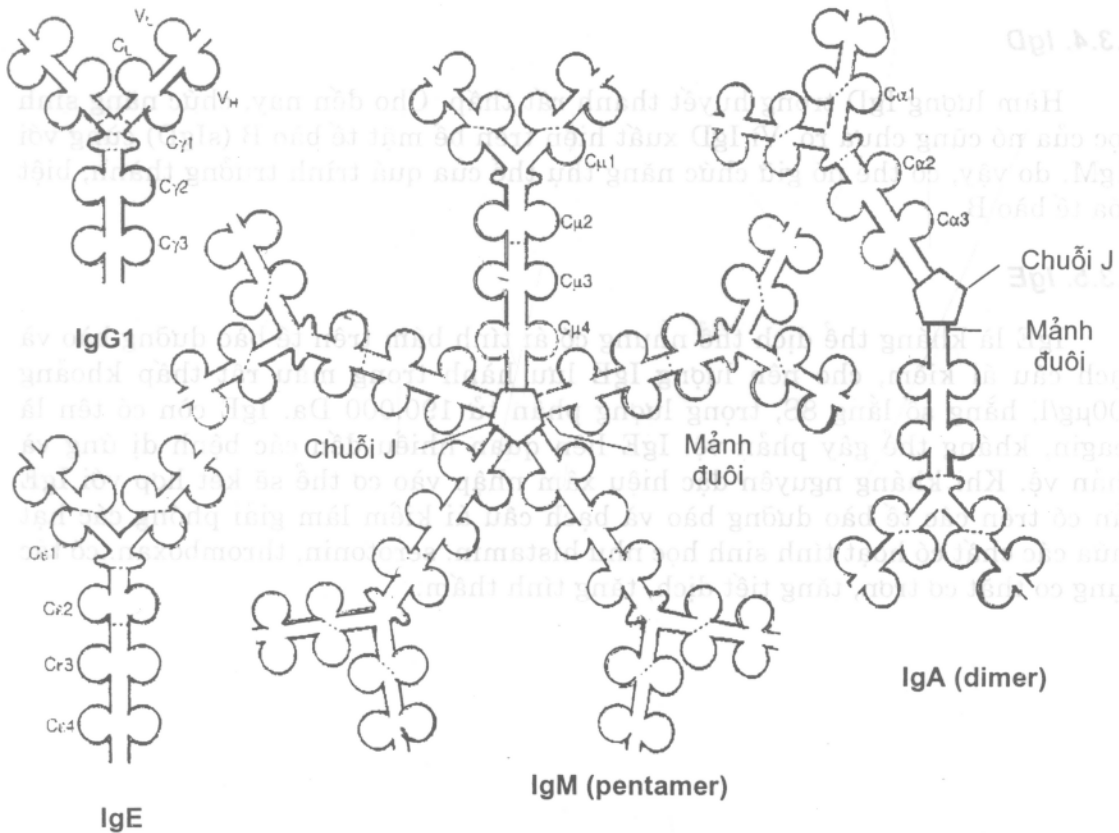
Hàm lượng IgD trong huyết thanh rất thấp. Cho đến nay, chức năng sinh học của nó cũng chưa rõ. Vì IgD xuất hiện trên bề mặt tế bào B (sIgD) cùng với sIgM, do vậy, có thể nó giữ chức năng thụ thể của quá trình trưởng thành, biệt hóa tế bào B.

2.3.5. IgE

IgE là kháng thể dịch thể nhưng có ái tính bám trên tế bào dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm, cho nên lượng IgE lưu hành trong máu rất thấp khoảng 100µg/l, hằng số lắng 8S, trọng lượng phân tử 190.000 Da. IgE còn có tên là reagin, kháng thể gây phản vệ. IgE liên quan nhiều đến các bệnh dị ứng và phản vệ. Khi kháng nguyên đặc hiệu xâm nhập vào cơ thể sẽ kết hợp với IgE sẵn có trên các tế bào dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm làm giải phóng các hạt chứa các chất có hoạt tính sinh học như histamin, serotonin, thromboxan...có tác dụng co thắt cơ trơn, tăng tiết dịch, tăng tính thấm.



Ig	Dưới lớp	Hàm lượng H.th (mg/ml)	Thời gian bán huỷ (ngày)	Chức năng
IgA	IgA1	3	6	Miễn dịch niêm mạc, truyền thụ động cho trẻ sơ sinh.
	IgA2	0,5	6	
IgD		Vết	3	Thụ thể trên tế bào B chín
IgE		0,05	2	Trung gian phản ứng quá mẫn
IgG	IgG1	9	23	Opsonin hóa, hoạt hóa bổ thể, ADCC, truyền thụ động qua rau thai, ức chế feedback tế bào B
	IgG2	3	23	
	IgG3	1	23	
	IgG4	0.5	23	
IgM		1,5	5	Thụ thể KN trên tế bào B, hoạt hóa bổ thể



Hình 4. Các lớp Ig

2.4. Chức năng sinh học của globulin miễn dịch

2.4.1. Chức năng kháng thể

Chức năng kháng thể của Ig là kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên. Vùng V_H của chuỗi nặng và vùng V_L của chuỗi nhẹ tham gia chức năng này. Cũng nhờ chức năng này mà các globulin miễn dịch tham gia vào hệ thống các phân tử nhận biết kháng nguyên. In vivo, phản ứng kết hợp kháng nguyên- kháng thể có tác dụng trung hoà độc tố, giảm độc tính của độc tố, ngưng kết vi khuẩn, virus, ngăn cản vi khuẩn bám vào các tế bào.

2.4.2. Chức năng cố định bổ thể

Trên phần F_c của các globulin miễn dịch IgG1, IgG2, IgG3 và IgM có thụ thể dành cho cấu phần C1q của bổ thể (tại vùng $Cy2$, $C\mu3$). Khi KN kết hợp với KT, vị trí của thụ thể được bộc lộ để bổ thể gắn vào. Nếu KN là tế bào hoặc bám trên mặt tế bào thì sau khi kết hợp với KT và bổ thể tham gia vào thì tế bào sẽ bị ly giải (tan các vi khuẩn, virus).

2.4.3. Chức năng tương tác với các tế bào khác

Trên bề mặt nhiều tế bào có những thụ thể với F_c của các phân tử Ig (FcR).

Tế bào dưỡng bào (mastocyte) và bạch cầu ái kiềm có thụ thể gắn F_c của IgE, IgG2, IgG4 ($Fc\epsilon R$, $Fc\gamma R$), gây ra quá mẫn tức khắc.

Đại thực bào, bạch cầu trung tính có các thụ thể gắn F_c của IgG, IgA, IgM ($Fc\gamma R$, $Fc\alpha R$, $Fc\mu R$), giúp thực bào các phức hợp miễn dịch hoặc những tế bào đã gắn IgG hay IgA. Đại thực bào và bạch cầu trung tính còn có thụ thể với bổ thể, do vậy khả năng thực bào được tăng lên (opsonin).

Tế bào NK có thụ thể với F_c của IgG ($Fc\gamma R$), do đó dễ tiếp cận tiêu diệt tế bào đích, gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC: antibody dependent cellular cytotoxicity).

2.5. Phản ứng kết hợp kháng nguyên- kháng thể

Phản ứng kết hợp kháng nguyên-kháng thể dịch thể hoà tan là một trong các phản ứng cơ bản của đáp ứng miễn dịch. In vivo, khi một kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể đã được miễn dịch (đã có kháng thể đặc hiệu tương ứng) thì phản ứng kết hợp KN-KT thường có lợi cho cơ thể. Song cũng có một số trường hợp phản ứng xảy ra quá mạnh làm rối loạn chức năng của các cơ quan, có trường hợp nguy hiểm đến tính mạng. In vitro phản ứng kết hợp kháng nguyên kháng thể là cơ sở của nhiều thử nghiệm để phát hiện hoặc kháng nguyên, hoặc kháng thể, được sử dụng trong lĩnh vực miễn dịch học cũng như trong các lĩnh vực khác.

Kháng nguyên kết hợp kháng thể mang tính đặc hiệu và thuận nghịch (đặc hiệu: epitop của kháng nguyên kết hợp với paratop tương ứng của kháng thể, thuận nghịch: sau khi kết hợp có thể phân ly). Lực liên kết giữa epitop và paratop cũng gồm 4 lực hóa lý: Lực của cầu nối hydro, lực hút tĩnh điện, lực Van



der Walls, lực kỵ nước. Phản ứng kết hợp KN-KT in vitro còn phụ thuộc vào một số yếu tố của môi trường phản ứng: pH, nhiệt độ, ion lực. Dưới đây, chỉ nêu một số phản ứng kết hợp KN-KT dịch thể hoà tan in vitro đang được sử dụng trong nhiều phòng thí nghiệm để phát hiện bệnh.

2.5.1. Phản ứng tủa miễn dịch

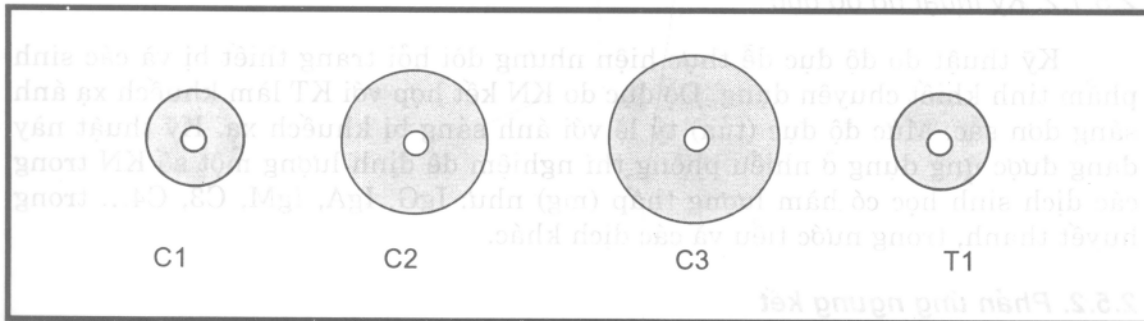
- Nguyên lý: kháng nguyên hoà tan kết hợp với kháng thể hoà tan tương ứng sẽ hình thành một mạng lưới các phân tử KN-KT và tạo tủa.
- Điều kiện để hình thành phản ứng tủa:
 - Kháng thể phải có ít nhất 2 hóa trị (mảnh Fab không tạo được tủa).
 - Kháng nguyên cũng phải đa hóa trị.
 - Lượng kháng nguyên và kháng thể phải tương đương nhau.
 - pH, nhiệt độ, ion lực phải phù hợp với từng phản ứng.

2.5.1.1. Tủa trong môi trường có giá đỡ: trong môi trường gel thạch

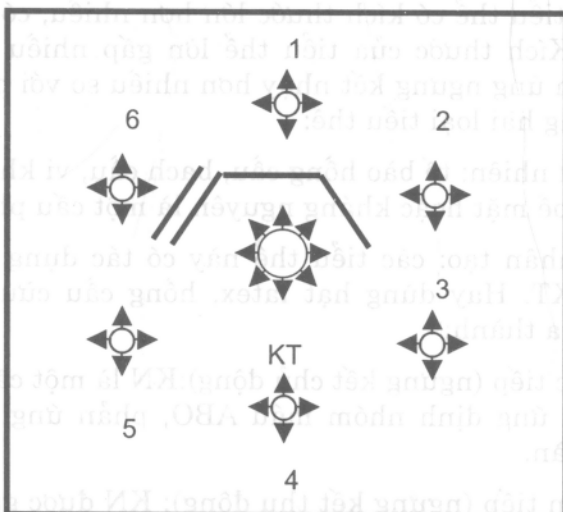
Nguyên lý chung: kháng nguyên và kháng thể khuếch tán vào môi trường gel thạch, khi gặp nhau sẽ tạo tủa, có thể nhìn thấy được.

- Miễn dịch khuếch tán kép Ouchterlony. KN và KT từ các lỗ khác nhau trên lam kính chứa thạch khuếch tán gặp nhau tạo nên các đường tủa. Kỹ thuật Ouchterlony được sử dụng để định tính hoặc bán định lượng: phát hiện KN hoặc KT, độ tinh khiết của các mẫu KN hoặc KT, hiệu giá của các huyết thanh miễn dịch..
- Miễn dịch khuếch tán vòng Mancini. Kháng nguyên từ các lỗ khuếch tán vào lam thạch chứa kháng thể. KN khuếch tán gặp ngay kháng thể chứa trong thạch và tạo nên các vòng tủa. Diện tích các vòng tủa tỷ lệ với nồng độ KN ở mỗi lỗ. Kỹ thuật này dùng để định lượng các KN : định lượng nồng độ IgG, IgA, IgM, thành phần bổ thể C3, C4... trong huyết thanh.
- Miễn dịch điện di Grabar - Williams. Gồm 2 bước.
 - + Điện di KN trong điện trường để các KN (protein) có kích thước, hình dạng, trọng lượng phân tử, điểm đẳng điện khác nhau di chuyển tới các vị trí khác nhau trong điện trường.
 - + Phản ứng tủa miễn dịch: dung dịch kháng thể được cho vào một rãnh dọc theo chiều dài điện di. Kháng thể khuếch tán gặp KN tạo thành các đường tủa hình cung.

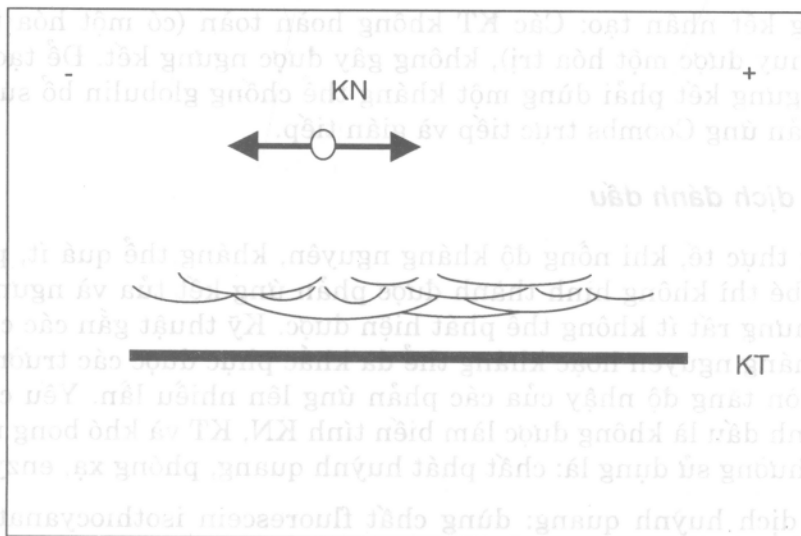
Kỹ thuật này thường để phân tích các protein huyết thanh người, là kỹ thuật định tính.



Hình 5. Kỹ thuật Mancini: C1, C2, C3: chuẩn; T1: huyết thanh thử



Hình 6. Kỹ thuật Ouchterlony (1, 2, 3, 4, 5, 6: KN; KT ở chính giữa)



Hình 7. Kỹ thuật điện di miễn dịch



2.5.1.2. Kỹ thuật đo độ đục

Kỹ thuật đo độ đục dễ thực hiện nhưng đòi hỏi trang thiết bị và các sinh phẩm tinh khiết chuyên dụng. Độ đục do KN kết hợp với KT làm khuếch xạ ánh sáng đơn sắc. Mức độ đục (tủa) tỷ lệ với ánh sáng bị khuếch xạ. Kỹ thuật này đang được ứng dụng ở nhiều phòng thí nghiệm để định lượng một số KN trong các dịch sinh học có hàm lượng thấp (mg) như: IgG, IgA, IgM, C3, C4... trong huyết thanh, trong nước tiểu và các dịch khác.

2.5.2. Phản ứng ngưng kết

Hiện tượng ngưng kết miễn dịch cũng do cơ chế hình thành mạng lưới giữa kháng nguyên và kháng thể. Đây là một phản ứng liên kết các tiểu thể có kích thước bé thành các tiểu thể có kích thước lớn hơn nhiều, có thể nhìn thấy được bằng mắt thường. Kích thước của tiểu thể lớn gấp nhiều lần kích thước của phân tử, vì thế phản ứng ngưng kết nhạy hơn nhiều so với phản ứng tủa. Miễn dịch học thường dùng hai loại tiểu thể:

Các tiểu thể tự nhiên: tế bào hồng cầu, bạch cầu, vi khuẩn..., tiểu thể mang kháng nguyên trên bề mặt hoặc kháng nguyên là một cấu phần trên bề mặt.

Các tiểu thể nhân tạo: các tiểu thể này có tác dụng làm giá đỡ cho các phân tử KN hoặc KT. Hay dùng hạt latex, hồng cầu cừu. Do vậy phản ứng ngưng kết có thể chia thành:

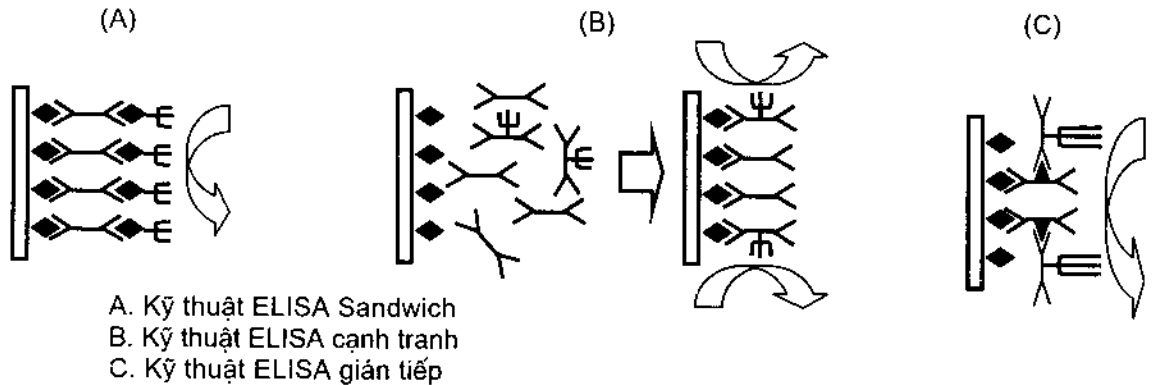
- Ngưng kết trực tiếp (ngưng kết chủ động): KN là một cấu phần trên bề mặt tiểu thể: phản ứng định nhóm máu ABO, phản ứng widal cổ điển chẩn đoán thương hàn.
- Ngưng kết gián tiếp (ngưng kết thụ động): KN được gắn lên các hạt bằng cách formol hóa, diazo hóa. Ví dụ: phản ứng chẩn đoán giang mai (KN lấy từ tim bê gắn lên cholesterol, KN xoắn khuẩn gắn lên hồng cầu), phát hiện yếu tố dạng thấp.
- Ngưng kết nhân tạo: Các KT không hoàn toàn (có một hóa trị hoặc chỉ phát huy được một hóa trị), không gây được ngưng kết. Để tạo được phản ứng ngưng kết phải dùng một kháng thể chống globulin bổ sung thêm, ví dụ phản ứng Coombs trực tiếp và gián tiếp.

2.5.3. Miễn dịch đánh dấu

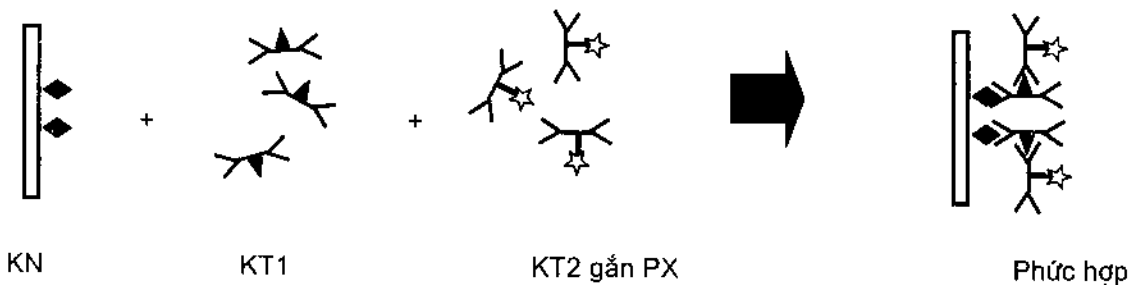
Trong thực tế, khi nồng độ kháng nguyên, kháng thể quá ít, phân tử của chúng quá bé thì không hình thành được phản ứng kết tủa và ngưng kết hoặc tạo được nhưng rất ít không thể phát hiện được. Kỹ thuật gắn các chất dễ phát hiện vào kháng nguyên hoặc kháng thể đã khắc phục được các trường hợp trên, đồng thời còn tăng độ nhạy của các phản ứng lên nhiều lần. Yêu cầu các chất dùng để đánh dấu là không được làm biến tính KN, KT và khó bong ra. Các chất đánh dấu thường sử dụng là: chất phát huỳnh quang, phóng xạ, enzym.

- Miễn dịch huỳnh quang: dùng chất fluorescein isothiocyanat màu xanh vàng, chất rhodamin màu đỏ da cam để đánh dấu. Các chất này phát huỳnh quang khi có tia cực tím kích thích.

- Miễn dịch phóng xạ: Dùng một số chất đồng vị phóng xạ: ^{125}I (phát tia gama), ^3H (phát tia bêta).
- Miễn dịch Enzym: ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay). Enzym làm thay đổi màu cơ chất tương ứng, một số enzym hay dùng: Peroxydase, phosphatase kiềm.



Kỹ thuật ELISA



Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ

2.6. Kháng thể đơn clôn

Năm 1975 được coi là một mốc quan trọng của ngành miễn dịch học, năm mà Milstein và Koehler tạo được tế bào lai bất tử (hybridoma) sản xuất ra kháng thể đơn dòng. Kháng thể đơn clôn (đơn dòng) là kháng thể do một clôn lympho bào sản xuất ra chống lại một nhóm quyết định kháng nguyên. Vì chỉ chống lại một nhóm quyết định kháng nguyên (một epitop), do vậy rất nhạy và rất đặc hiệu trong việc phát hiện các dấu ấn đặc trưng của các tế bào và các phân tử.

Trên bề mặt các tế bào, các phân tử có rất nhiều các nhóm quyết định (epitop) kháng nguyên khác nhau, trong đó có một số nhóm đặc trưng điển hình cho mỗi loại tế bào hay phân tử. Vì vậy KT đơn clôn đã được ứng dụng trong phát hiện chẩn đoán và điều trị. Ví dụ: Phát hiện nhóm quyết định KN HB_sAg trong sàng lọc viêm gan B, gp 120 trong nhiễm HIV/AIDS, CD4⁺ trên tế bào T_h, CD8⁺ trên tế bào T_s, CD20 trên tế bào B, xác định các KN hoà hợp mô trong ghép mô dị gen, các dấu ấn của các tế bào ung thư.



KHÁNG NGUYÊN - VACXIN MIỄN DỊCH CHỐNG VI SINH VẬT

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày được các loại kháng nguyên, tính đặc hiệu, các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng sinh kháng thể của kháng nguyên.
2. Hiểu, trình bày nguyên lý và các yêu cầu cơ bản đối với một vaccin.
3. Trình bày được ba biện pháp chủ yếu mà vi sinh vật sử dụng để né tránh hệ thống miễn dịch của cơ thể.
4. Trình bày được hệ thống miễn dịch không đặc hiệu của cơ thể chống vi khuẩn, virus, ký sinh trùng.

1. KHÁNG NGUYÊN - VACXIN

1.1. Kháng nguyên

1.1.1. Định nghĩa

Kháng nguyên là những chất khi xâm nhập vào cơ thể sinh vật thì được hệ thống miễn dịch nhận biết và đáp ứng, tức là sinh ra các kháng thể tương ứng có đặc tính kết hợp với kháng nguyên ấy. Từ định nghĩa trên cho thấy kháng nguyên có hai đặc tính cơ bản: tính đặc hiệu và tính sinh kháng thể.

1.1.2. Đặc tính của kháng nguyên

1.1.2.1. Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu của kháng nguyên là kháng nguyên nào chỉ được kháng thể do nó tạo ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch nhận biết, nói cách khác là: kháng nguyên nào thì kết hợp đặc hiệu với kháng thể tương ứng in vivo và invitro. Trong đáp ứng miễn dịch thể dịch, kháng thể đặc hiệu là các globulin miễn dịch (Ig). Trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào thì kháng thể đặc hiệu bám trên bề mặt tế bào lympho T (TCR). Kết hợp đặc hiệu giữa kháng nguyên - kháng thể là kết hợp giữa epitop của KN và paratop của KT. Cần phân biệt epitop với nhóm quyết định kháng nguyên, paratop với nhóm quyết định kháng thể. KN là glucid thì một epitop có khoảng 5-6 ose, KN là protid thì một epitop có khoảng 5-10 acid amin. Một nhóm quyết định KN gồm 1 hoặc 2 hoặc 3 epitop đứng gần nhau tạo nên một lãnh vực có tính quyết định sinh các KT, mỗi epitop có một KT tương ứng.

Tính đặc hiệu của kháng nguyên là nghiêm ngặt, nhưng trong thực tế lại có một số trường hợp xảy ra phản ứng chéo, nghĩa là hai KN có nguồn gốc khác nhau nhưng lại phản ứng với cùng một KT. Do quá trình tiến hóa hoặc do ngẫu nhiên, các phân tử KN của các loài khác nhau có thể có chung một vài

nhóm quyết định KN hoặc giống nhau về cấu trúc. ví dụ: KN nhóm máu A và B có cấu trúc giống với KN của một số vi khuẩn vô hại sống ở ruột. Vì vậy, KT mà cơ thể tổng hợp ra để chống các KN vi khuẩn đó cũng chống luôn KN.A và KN.B trên hồng cầu của người có nhóm máu O. Trong truyền máu cũng cần lưu ý vấn đề này.

1.1.2.2. Tính sinh kháng thể

Là khả năng kích thích hệ thống đáp ứng miễn dịch của cơ thể sản xuất kháng thể. Chỉ có các KN hoàn toàn (đa hóa trị) mới có khả năng này. Các hapten là KN không hoàn toàn, có phân tử bé, không đủ khả năng kích thích cơ thể sinh KT nhưng lại có tính đặc hiệu KN. Trong thực tế, người ta gắn hapten lên một phân tử protein tải để tạo ra một phức hợp có tính KN hoàn toàn. Hapten, không hoàn toàn đồng nghĩa với epitop và như vậy không tương ứng với cấu trúc của một nhóm quyết định KN.

Khả năng kích thích cơ thể sinh KT của KN phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

- *Tính "lạ"*: nói chung, KN có nguồn gốc di truyền càng khác ("lạ") với cơ thể nhận thì tính đặc hiệu và tính sinh kháng thể càng mạnh. Ví dụ : Đối với chuột lang thì albumin của thỏ kích thích tạo kháng thể mạnh hơn albumin chuột cống. Tuy nhiên cũng cần hiểu rằng: các KN protein có thể kích thích một cơ thể cùng loài sản xuất KT nếu có khác biệt về allotyp, KN hoà hợp mô gây thải bỏ mảnh ghép đồng loài dị gen.

- *Bản chất của kháng nguyên*: tính sinh KT của KN phụ thuộc vào KN sống hay KN chết, độc tố nguyên độc lực hay đã giảm độc lực.

- *Liều lượng KN*: nếu liều lượng KN quá ít sẽ không đủ khả năng kích thích, nhưng liều quá lớn lại gây trạng thái tê liệt miễn dịch. Liều lượng KN dùng trong miễn cảm rất khác nhau, tùy theo tính chất của KN, liều nhỏ nhất: 50µg.

- *Lần vào của KN*: cùng KN ấy, nếu vào cơ thể lần thứ 2 thứ 3... sẽ kích thích cơ thể tạo KT mạnh và vững bền hơn nhiều so với lần đầu. Đó là cơ sở khoa học của việc tiêm nhắc lại một số vaccin.

- *Đường vào của KN*: tùy đường xâm nhập mà mức độ kích thích tạo KT của KN khác nhau. KN qua da(bôi, rạch, tiêm trong da, dưới da, tiêm bắp) kích thích mạnh các mô lympho ngoại vi, KN vào đường tĩnh mạch nhanh chóng kích thích các tế bào miễn dịch ở tuỷ xương, gan, lách... KN vào đường hô hấp phải có kích thước bé như bụi nhà, phấn hoa... Vào đường tiêu hóa phải là các KN không bị các enzym tiêu hóa phá huỷ.

Yếu tố cơ địa: đáp ứng tạo KT khác nhau tùy theo loài, từng cá thể trong loài.

Ngoài hai đặc tính cơ bản trên thì KN còn có một vài đặc tính khác: tính gây dị ứng (một số KN gây ra sản xuất IgE dẫn đến dị ứng), tính gây dung nạp, tính gây phân bào.



1.1.3. Phân loại kháng nguyên

1.1.3.1. Theo mối tương quan di truyền giữa KN và cơ thể nhận KN

- Kháng nguyên khác loài (xenoantigen): KN của các loài khác nhau.
- Kháng nguyên đồng loài nhưng khác gen (alloantigen): do tính đa dạng gen học mà từng cá thể khác nhau trong một loài có những gen khác nhau. Điển hình là sự khác nhau các KN bạch cầu người: HLA (human leukocyte antigen).
- Tự kháng nguyên (autoantigen): bình thường cơ thể không sinh KT chống lại các tổ chức của mình. Trong một số trường hợp (do các yếu tố bên ngoài hoặc bên trong) làm biến đổi cấu trúc một số KN bản thân, biến chúng thành tự KN, hệ thống miễn dịch sinh KT chống lại gây ra bệnh tự miễn.

Sinh học phân tử còn phân loại các KN idiotyp: đó là sự khác nhau ở vùng cực kỳ thay đổi trên phân tử globulin miễn dịch, trên các thụ thể tế bào T và B trong một cá thể.

1.1.3.2. Theo bản chất hoá học

- Glucid: Polyosid là những đại phân tử, có tính sinh kháng thể mạnh. Tính đặc hiệu của các KN của nhiều vi sinh vật (phế cầu, tụ cầu...), KN các nhóm máu đều do các nhóm đường khác nhau quyết định (polysaccharid).
- Lipid: các lipid đơn thuần không có tính KN. Khi lipid gắn với protein hoặc với glucid thì mới kích thích được cơ thể sinh KT. Chất cardiolipin lấy từ tim bò đã được dùng làm KN để phát hiện KT chống giang mai.
- Acid nucleic: trong một số bệnh tự miễn như bệnh lupus ban đỏ hệ thống người ta thấy xuất hiện nhiều KT chống acid nucleic.
- Protein: Protein là loại KN phổ biến nhất trong tự nhiên và có tính KN tốt nhất. Nói chung, tính KN của các protein tăng tỷ lệ thuận với trọng lượng và cấu trúc phân tử của chúng. Chất vasopressin là KN protein có trọng lượng phân tử bé nhất (1000) gồm 9 acid amin. Do cấu trúc phức tạp nên protein có nhiều nhóm quyết định KN. Cấu trúc bậc một (trình tự các acid amin) quyết định tính đặc hiệu KN của peptid.
- Kháng nguyên tổng hợp, siêu KN: một số chất có cấu trúc hóa học khi gắn lên một protein tải thì có tính KN (ví dụ một số thuốc gây ra các phản ứng dị ứng ở người), đó là các KN tổng hợp. Siêu KN là các phân tử như enterotoxin, protein A, G của liên cầu có khả năng kết hợp trực tiếp với các globulin miễn dịch bề mặt tế bào B và hoạt hóa trực tiếp tế bào B.

1.1.3.3. Theo loại đáp ứng miễn dịch

- Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức: KN phụ thuộc tuyến ức là các KN chỉ gây được đáp ứng miễn dịch khi tuyến ức còn nguyên vẹn. Hầu hết các KN protein thuộc loại này. Để có được miễn dịch thể dịch hay miễn dịch tế bào thì các KN trên phải được tế bào T_H hỗ trợ.

- Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức: là các KN gây được đáp ứng miễn dịch không cần sự hỗ trợ của tế bào T_h . Các KN là glucid như các polysaccharid của vi khuẩn là loại KN thoái hóa rất chậm trong cơ thể và có các nhóm quyết định KN lặp đi lặp lại trên bề mặt nên trực tiếp hoạt hóa tế bào miễn dịch.

1.1.4. Một số kháng nguyên thường gặp

1.1.4.1. Kháng nguyên nhóm máu

Các hệ kháng nguyên chính trên bề mặt hồng cầu gồm: ABO, Rh, Lewis, Kell, Duffy, Kidd, MN, P..., trong đó hệ ABO và hệ Rh là quan trọng nhất.

- Hệ ABO: có 4 nhóm máu: A, B, AB, O.

Cơ thể có nhóm máu A: trên hồng cầu có KN A, trong huyết thanh có KT chống B.

Cơ thể có nhóm máu B: trên hồng cầu có KN B, trong huyết thanh có KT chống A.

Cơ thể có nhóm máu AB: trên hồng cầu có 2KN: A và B, trong huyết thanh không có KT.

Cơ thể có nhóm máu O: trên hồng cầu không có KN A lẫn KN B, nhưng trong huyết thanh lại có cả KT chống A và B.

Bảng tóm tắt các genotyp, phenotyp và KT trong huyết thanh của bốn nhóm máu

Genotyp	Phenotyp	Kháng thể
A/A A/O	A	Chống B
B/B B/O	B	Chống A
O/O	O	Chống A, chống B
A/B	AB	

- Hệ Rh: cho đến nay, người ta biết trong hệ Rh có nhiều KN có tính phản ứng chéo với nhau, đồng thời có tính sinh miễn dịch yếu. Chỉ có kháng nguyên D (gọi là Rh_o) có tính sinh miễn dịch mạnh. Người nào có kháng nguyên D trên hồng cầu thì người đó thuộc $Rh+$, người ta không cần biết các Rh khác như thế nào nữa. Cần chú ý là: kháng thể chống D không xuất hiện tự nhiên trong huyết thanh của người $Rh-$ như trong trường hợp các KT của hệ ABO. KT chống D chỉ xuất hiện ở người $Rh-$ khi được truyền máu của người $Rh+$, hoặc ở phụ nữ $Rh-$ mang thai nhi $Rh+$. Người châu Âu có khoảng 15% là $Rh-$, người Việt Nam hầu như là $Rh+$.

1.1.4.2. Kháng nguyên vi sinh vật

Vi sinh vật gồm vi khuẩn, virus, ký sinh trùng côn trùng..., các KN của vi sinh vật cực kỳ phức tạp: KN vỏ, KN vách, KN lông, KN thân, KN nhân, KN độc



tổ..., được chia ra nhiều nhóm, nhiều loại, phụ loại. Ví dụ: Vỏ polysaccharid của pneumoniae có 80 KN, vỏ polysaccharid của salmonella (KN.O) có đến 60 loại, KN lông (KN.H) có trên 1000 loại khác nhau. Các độc tố của nhiều vi khuẩn như bạch hầu, uốn ván, E.coli, tả...đều có tính KN, người ta đã làm giảm độc lực của chúng để sản xuất vaccin phòng bệnh. Các cấu phần của virus cũng có các KN khác nhau: virus viêm gan B có các KN đặc trưng là HB_sAg, HB_eAg, HB_cAg, HIV có các KN như: P₂₄, gp₁₂₀, gp₄₁, P₁₈.

1.1.4.3. Kháng nguyên hoà hợp mô

Từ kết quả ghép các mô giữa các cá thể cùng loài nhưng khác gen, người ta đã xác định được cơ chế thải loại mảnh ghép là do mức độ phù hợp giữa các KN chính trên bề mặt các tế bào của mô ghép với các KN chính trên tế bào của cơ thể nhận. Do vậy gọi là KN hoà hợp mô chủ yếu: MHC (major histocompatibility complex). Các KN trên tế bào của người cho càng phù hợp với các KN trên bề mặt của tế bào người nhận bao nhiêu thì thời gian sống dư của mảnh ghép càng dài. Hệ thống MHC có lớp I và lớp II.

MHC I có 3 locus A, B, C. MHC II cũng có 3 locus DR, DQ, DP. Mỗi locus có rất nhiều alen khác nhau.

1.2. Vaccin

Khi một yếu tố gây bệnh xâm nhập thì hệ thống miễn dịch của cơ thể phản ứng lại, loại trừ chúng để giữ vững sự hằng định của nội môi. Phản ứng tạo ra các kháng thể đặc hiệu tương ứng để tiêu diệt các yếu tố gây bệnh là quan trọng nhất. Việc cho người khỏe tiếp xúc trước với yếu tố gây bệnh (KN) để tạo ra khả năng bảo vệ chủ động đã có từ trước công nguyên. Y học cổ Trung Hoa đã biết lấy vẩy mụn đậu mùa phơi khô tán nhỏ cho người lành hít để tạo ra một tình trạng miễn dịch chống bệnh đậu mùa. Đến năm 1798, Jenner một thầy thuốc người Anh dùng đậu bò thay cho đậu người gây mẫn cảm cho người lành đã tạo được tình trạng miễn dịch. Đây là cái mốc quan trọng mang tính khoa học của ngành miễn dịch học. Sau đó 100 năm, Pasteur đã chế tạo thành công 3 loại vaccin: chống tả gà, chống bệnh than, bệnh dại. Tiếp sau đó, Yersin chế tạo được vaccin chống độc tố bạch hầu. Từ đó đến nay đã có thêm nhiều loại vaccin khác ra đời giúp cho y tế phòng chống có hiệu quả nhiều bệnh do vi khuẩn và virus gây ra.

1.2.1. Nguyên lý

Tạo cho hệ thống miễn dịch của cơ thể một đáp ứng chủ động để tổng hợp các kháng thể dịch thể hoặc kháng thể tế bào đặc hiệu tương ứng có tác dụng làm mất khả năng gây bệnh của các nhóm quyết định kháng nguyên.

1.2.2. Đặc tính chủ yếu căn cơ của vaccin

- *Tính sinh miễn dịch (hay là tính mẫn cảm):* là khả năng kích thích cơ thể đáp ứng miễn dịch thể dịch hoặc miễn dịch tế bào. Để gây được mẫn cảm, trước hết các vaccin phải được các tế bào có thẩm quyền miễn dịch của vật chủ nhận biết là chất lạ, xử lý và tạo KT chống lại. Tính sinh

miễn dịch mạnh hay yếu của một KN (vacxin) phụ thuộc vào tính chất KN và đặc điểm của cơ thể nhận (loài, tuổi, giới, trạng thái cơ thể...).

- *Tính sinh kháng thể:* khả năng kích thích cơ thể sinh KT của KN (vacxin) phụ thuộc vào cấu trúc, số lượng epitop trên phân tử. Nói chung, càng phức tạp, càng nhiều epitop lặp đi lặp lại thì khả năng sinh KT càng mạnh. Trong thực tế, một số KN đơn lẻ kích thích sinh KT yếu, nhưng khi miễn cảm phối hợp với các KN khác, hoặc đưa vào bằng nhiều đường khác nhau thì khả năng kích thích sinh KT tăng lên rõ rệt.
- *Tính hiệu lực:* trên phân tử KN (vacxin) có nhiều nhóm quyết định KN khác nhau cả về cấu trúc và chức năng. Đến nay chúng ta đã biết là: mỗi một phân tử hay tế bào chỉ có một số ít các nhóm quyết định KN "cốt lõi" đặc trưng cho phân tử ấy và có tính gây bệnh mạnh nhất. Vì vậy các KT do vacxin tạo ra phải chống lại các nhóm quyết định ấy để tiêu diệt hoặc ít ra cũng làm suy yếu các yếu tố gây bệnh. Người ta đã và đang cố gắng chiết tách, phân lập các nhóm quyết định có tính "cốt lõi" ấy để tạo được các vacxin tinh khiết, thuần nhất, tiến tới sinh tổng hợp được chúng. Ví dụ: người ta đã tổng hợp được phân tử KN. HB_sAg của virus gây viêm gan B và đã dùng HB_sAg để tiêm chủng phòng bệnh. Tính hiệu lực của một vacxin sau khi tiêm chủng cần được đánh giá trên từng người, đặc biệt trên một quần thể. Một vacxin gây được miễn dịch cho trên 70% dân là loại có hiệu lực. Cũng cần chú ý: chất lượng, công tác bảo quản, kỹ thuật miễn cảm ảnh hưởng rất nhiều đến hiệu lực của vacxin.
- *Tính an toàn:* tính an toàn hay là tính vô hại của vacxin bao giờ cũng phải được đưa lên tiêu chuẩn hàng đầu của một vacxin phòng bệnh. Phải tuân thủ các bước thử nghiệm trước khi sử dụng trên người như các thuốc điều trị: thử trong phòng thí nghiệm, trên động vật, trên những người tình nguyện rồi mới được dùng cho cộng đồng. Vacxin có thể gây ra một vài phản ứng phụ như sốt, nhức đầu..., cần chú ý theo dõi.

1.2.3. Một số loại vacxin thường dùng

- Vacxin chết: yếu tố gây bệnh (vi khuẩn, virus) được giết chết nhưng vẫn còn tính kháng nguyên. Đây là loại vacxin cổ điển và hay được sử dụng: vacxin chống bệnh dại, chống thương hàn, chống tả... Các vacxin loại này có tính an toàn cao nhưng hiệu lực lại thấp.
- Vacxin sống: là vacxin được làm từ các vi khuẩn, virus còn sống nhưng không còn độc lực: Vacxin BCG, vacxin chống bại liệt Sabin, vacxin chống thủy đậu OKA.. Loại vacxin này có tính hiệu lực cao nhưng không nên dùng cho một số đối tượng: trẻ em bị suy dinh dưỡng, bệnh nhân suy giảm miễn dịch như ung thư, phụ nữ đang có thai vì trong một hoàn cảnh và chừng mực nào đó vi sinh trong vacxin khôi phục lại độc lực gây bệnh. Tiến bộ của sinh học phân tử và công nghệ sinh học trong vài ba thập kỷ cuối thế kỷ XX đã gây được những đột biến gen cho vi khuẩn và virus, làm cho chúng mất tính gây bệnh để sản xuất vacxin.



Một số vaccin chống độc tố như: chống uốn ván, chống bạch hầu được tạo ra từ các độc tố đã làm mất hoạt tính. Đó là những vaccin tương đối tinh khiết cho nên tính miễn cảm, tính sinh kháng thể, tính hiệu lực cao. Các vaccin này còn được gọi là vaccin dưới đơn vị. Công nghệ sinh học đang mở ra những triển vọng to lớn cho việc sản xuất vaccin phòng bệnh.

1.2.4. Lịch tiêm chủng mở rộng

- Dưới 1 tháng tuổi: tiêm BCG phòng lao, uống Sabin phòng bại liệt (nếu có điều kiện).
- 2 tháng (8 tuần tuổi) tiêm vaccin phòng bạch hầu, ho gà, uốn ván lần 1 (BH-HG-UV1) và uống Sabin lần 1.
- 3 tháng (12 tuần tuổi) tiêm BH-HG-UV2 và uống Sabin lần 2.
- 4 tháng tuổi: tiêm BH-HG-UV3, uống Sabin lần 3.
- 9 đến 11 tháng tuổi: tiêm phòng sởi.
- 12 đến 23 tháng: tiêm nhắc lại BH, HG, UV, Sabin.

Gần đây, do tính chất lây lan và nguy hiểm của nhiều bệnh: viêm gan B, viêm não Nhật Bản..., người ta khuyến khích nên tiêm chủng các vaccin để phòng các bệnh này.

2. MIỄN DỊCH CHỐNG VI SINH VẬT

Để sống lâu, sống khỏe mạnh, con người luôn luôn phải vận hành hệ thống đề kháng của mình để ngăn chặn sự xâm nhập hoặc để tiêu diệt và loại trừ các vi sinh vật gây bệnh khi chúng có mặt trong cơ thể. Ngược lại để tồn tại và phát triển, vi sinh vật cũng thay hình đổi dạng và tìm mọi cách để tránh né nhằm chiến thắng con người.

2.1. Hệ thống đề kháng miễn dịch của cơ thể: (xem bài khái niệm về đáp ứng miễn dịch)

- Hệ thống miễn dịch không đặc hiệu: đó là khả năng đề kháng sẵn có từ khi mới sinh, chung cho tất cả các yếu tố gây bệnh, mang tính chất di truyền (khác nhau giữa các loài, giữa các cá thể trong một loài). Hệ thống miễn dịch không đặc hiệu gồm: da, niêm mạc, một số các phân tử và tế bào như: Các thực bào (tiểu thực bào, đại thực bào), tế bào diệt tự nhiên (NK), hệ thống bổ thể, interferon. Biểu hiện của miễn dịch không đặc hiệu là: viêm không đặc hiệu (viêm cấp) do các yếu tố gây viêm làm tổn thương tổ chức, rối loạn tuần hoàn, rối loạn chuyển hóa, tăng sinh tế bào.. và biểu hiện ra ngoài bằng 4 triệu chứng kinh điển: sưng, nóng, đỏ, đau.
- Hệ thống miễn dịch đặc hiệu: đó là phương thức đề kháng quan trọng và hiệu lực nhất của cơ thể, bao gồm miễn dịch thể dịch và miễn dịch qua trung gian tế bào. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu có 3 bước: nhận diện xử lý KN, hoạt hóa lympho bào T và B, tạo thành các tế bào hiệu lực sản xuất các KT đặc hiệu.

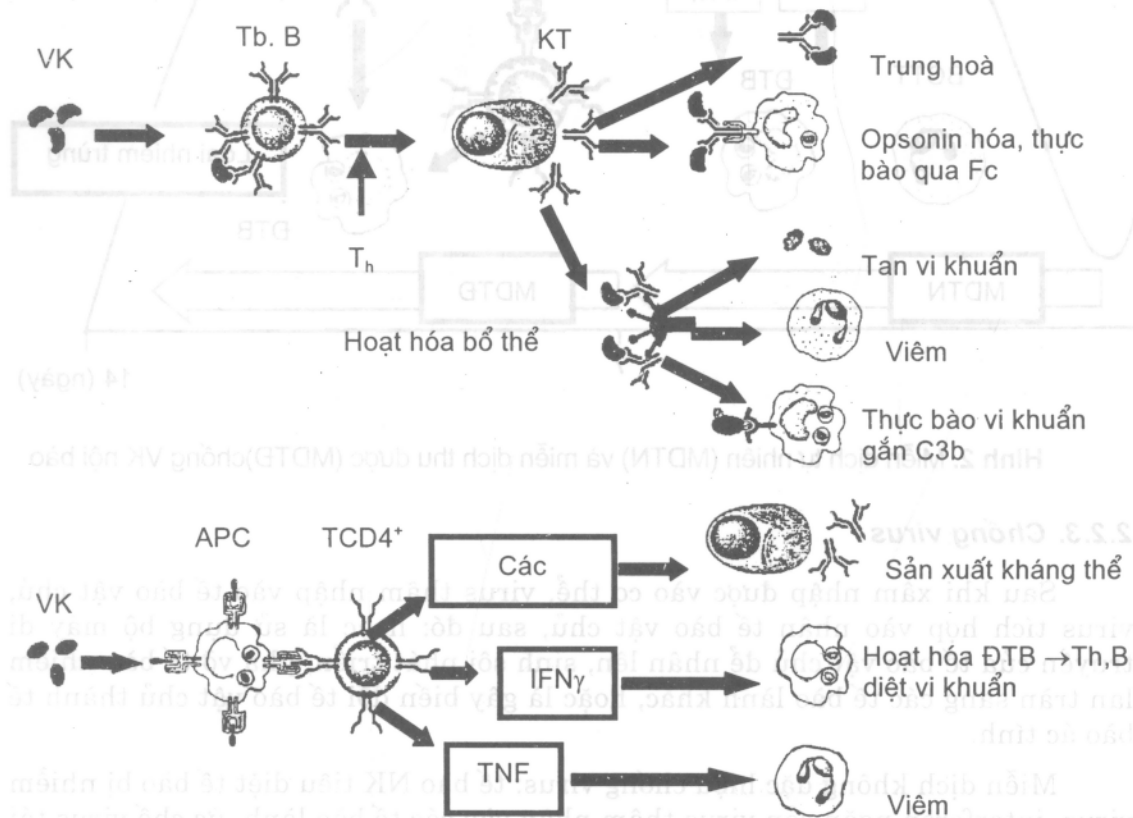


Biểu hiện của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu là viêm đặc hiệu (viêm do phức hợp KN-KT, ví dụ viêm lao).

2.2. Miễn dịch chống vi sinh vật

2.2.1. Chống vi khuẩn sống ngoài tế bào (tụ cầu, liên cầu, phế cầu..)

Vi khuẩn ngoại bào gây bệnh bằng cách gây viêm hoặc phá huỷ các mô bằng các độc tố. Cơ chế miễn dịch không đặc hiệu chống vi khuẩn ngoại bào là thực bào (tiểu thực bào, đại thực bào ăn, nuốt, diệt vi khuẩn), hoạt hóa hệ thống bổ thể để ly giải tế bào vi khuẩn. Miễn dịch đặc hiệu đối với vi khuẩn ngoại bào, chủ yếu do miễn dịch thể dịch. Một số KN vi khuẩn như lipopolysaccharid của vi khuẩn gram âm trực tiếp hoạt hóa tế bào B, các KN khác phải nhờ T_h mới hoạt hoá được tế bào B sản xuất KT. Các KT dịch thể tiêu diệt KN bằng cách trung hoà độc tố, tập trung vi khuẩn để đẩy mạnh thực bào.



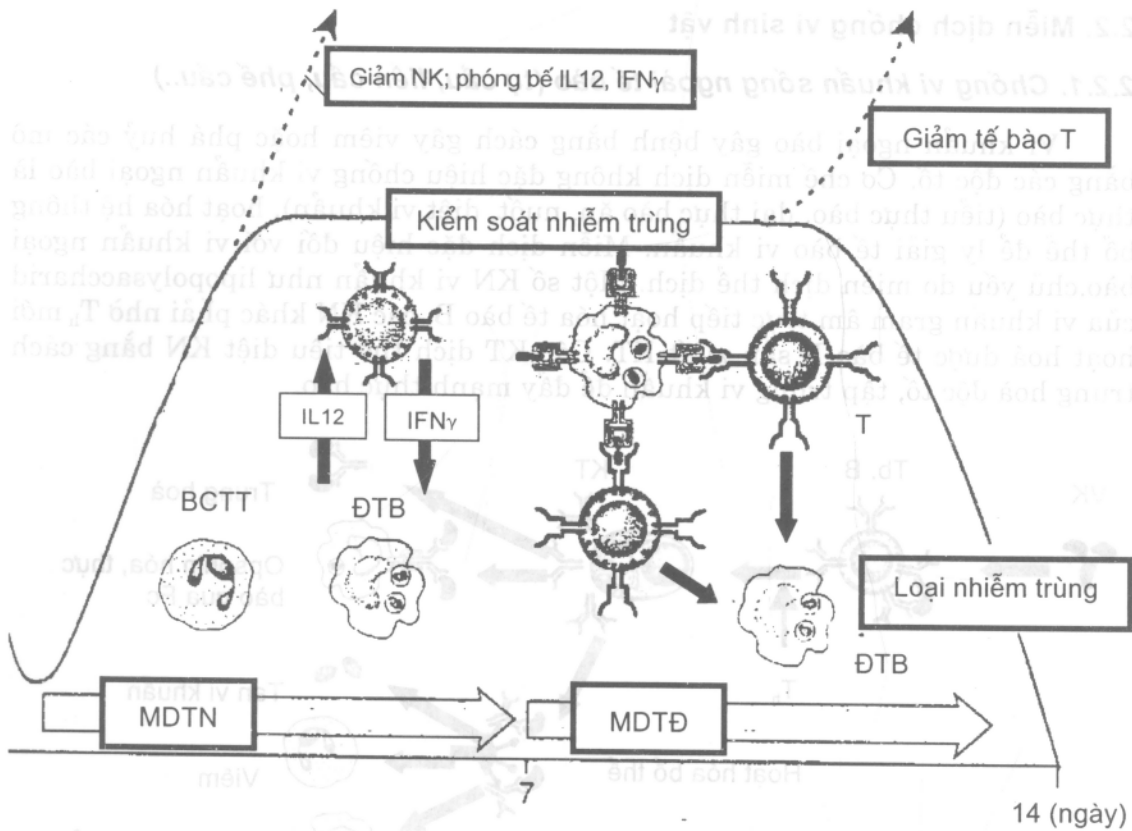
Hình 1. Đáp ứng miễn dịch thu được chống vi khuẩn ngoại bào

2.2.2. Chống vi khuẩn sống trong tế bào (trực khuẩn lao, trực khuẩn Hansen, salmonella, pneumocystis carini)

Đối với vi khuẩn nội bào thì miễn dịch không đặc hiệu ít phát huy tác dụng, trừ khả năng diệt nội bào của các thực bào (vai trò của ion peroxyt: O_2^- , oxyt nitric: NOS..). Miễn dịch đặc hiệu (miễn dịch qua trung gian tế bào) đóng



vai trò chính trong miễn dịch chống vi khuẩn nội bào thông qua vai trò T_h tiết cytokin hoạt hóa T_{DTH} , T_c gây dị ứng chậm, tiêu diệt vi khuẩn.



Hình 2. Miễn dịch tự nhiên (MDTN) và miễn dịch thu được (MDTĐ) chống VK nội bào

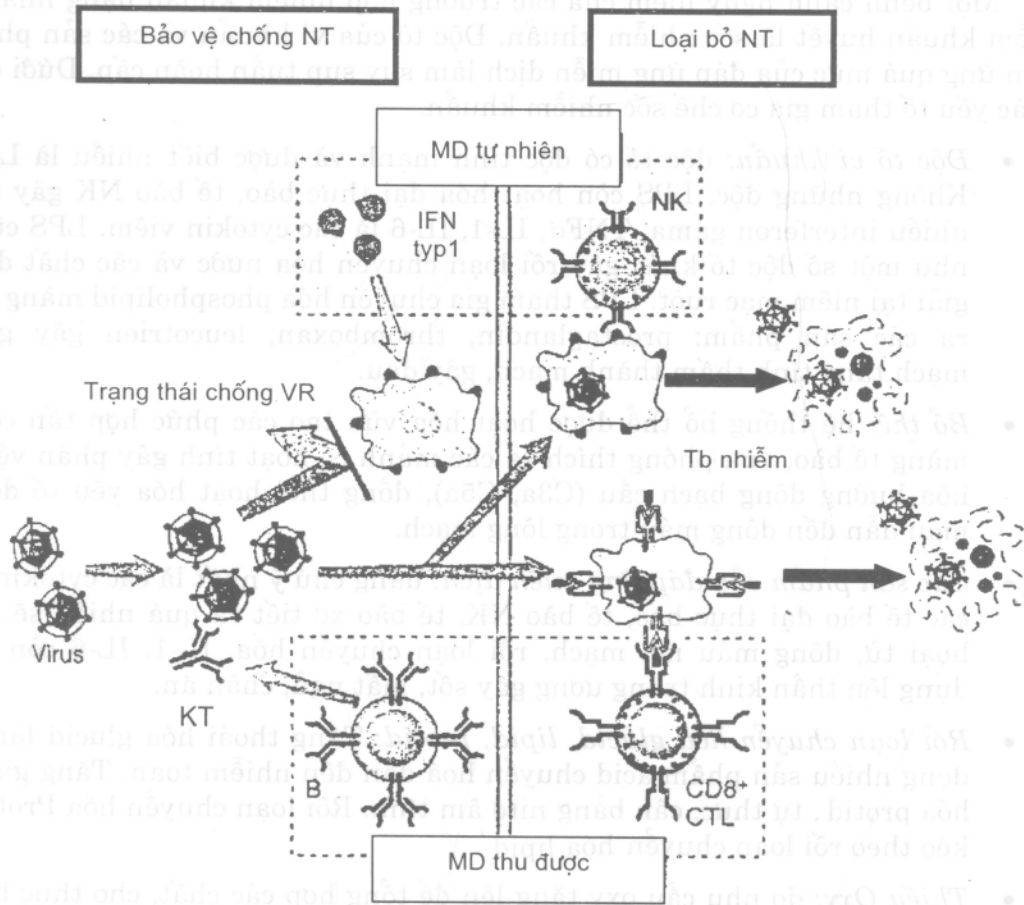
2.2.3. Chống virus

Sau khi xâm nhập được vào cơ thể, virus thâm nhập vào tế bào vật chủ, virus tích hợp vào nhân tế bào vật chủ, sau đó: hoặc là sử dụng bộ máy di truyền của tế bào vật chủ để nhân lên, sinh sôi phát triển, phá vỡ tế bào nhiễm lan tràn sang các tế bào lành khác, hoặc là gây biến đổi tế bào vật chủ thành tế bào ác tính.

Miễn dịch không đặc hiệu chống virus: tế bào NK tiêu diệt tế bào bị nhiễm virus, interferon ngăn cản virus thâm nhập vào các tế bào lành, ức chế virus tái sao chép, bổ thể tham gia ly giải tế bào, hoặc giúp thực bào qua hiện tượng opsonin hóa.

Miễn dịch đặc hiệu: miễn dịch thể dịch có vai trò khi mà virus còn ở ngoài tế bào. Kết hợp với KN của virus, ngăn cản virus gắn vào tế bào ức chế sự hoà màng của virus. Miễn dịch tế bào đóng vai trò chính chống virus: các tế bào lympho T gây độc (CTL: cytotoxic T lymphocyte) diệt các tế bào nhiễm đồng thời tiết các cytokin như: interferon gama, yếu tố hoại u (TNF) có tác dụng ức chế virus tái sao chép, hoạt hóa các tế bào miễn dịch khác. Cơ chế diệt tế bào bị

nhiễm này đôi khi gây ra tổn thương nặng cho các mô. Khi có đáp ứng quá mạnh, T_c diệt nhiều tế bào gan gây ra các đám hoại tử lớn dẫn đến viêm gan cấp hoặc tối cấp trong lâm sàng. Sự phối hợp đáp ứng miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào là nguyên nhân gây ra tình trạng bệnh lý nặng của sốt xuất huyết Dengue. Sự dung giải các tế bào bị nhiễm cùng với sự ô ạt giải phóng các cytokin viêm như: IL-1, IL-6, TNF có thể dẫn đến sốc nhiễm khuẩn.



Hình 3. Miễn dịch tự nhiên và thu được chống virus

2.2.4. Chống ký sinh trùng

Nhiễm ký sinh trùng thường dẫn đến kinh điển, điều đó cho thấy vai trò đề kháng miễn dịch của cơ thể không mấy hiệu quả. Miễn dịch không đặc hiệu hầu như không có tác dụng gì mấy vì ký sinh trùng vừa dựa vào khả năng của mình vừa dựa vào các vật trung gian khác (muỗi, các côn trùng khác) để tiến công vào cơ thể chủ, đồng thời chúng có vỏ dày, chắc nên các thực bào khó mà ăn và tiêu hóa chúng.

Miễn dịch đặc hiệu: ký sinh trùng là vi sinh to nên có rất nhiều KN, có vô số các epitop cho nên KT được sản xuất ra là KT đa clôn. Khi bị nhiễm ký sinh trùng thường có tăng kháng thể IgE và bạch cầu ái toan. Trong thực nghiệm, người ta phát hiện được hiện tượng các IgE phối hợp với bạch cầu ái toan gây ra



độc tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC. Hạt bạch cầu ái toan còn chứa một chất protein kiềm chủ yếu: MBP (major basic protein) tác dụng mạnh hơn các enzym tiêu protein. Miễn dịch tế bào chống ký sinh trùng cũng hạn chế, mặc dầu có sản sinh ra các tế bào độc T_c .

2.2.5. **Sốc nhiễm khuẩn**

Một bệnh cảnh nguy hiểm của các trường hợp nhiễm khuẩn nặng nhất là nhiễm khuẩn huyết là sốc nhiễm khuẩn. Độc tố của vi khuẩn và các sản phẩm phản ứng quá mức của đáp ứng miễn dịch làm suy sụp tuần hoàn cấp. Dưới đây là các yếu tố tham gia cơ chế sốc nhiễm khuẩn.

- *Độc tố vi khuẩn*: độc tố có độc tính mạnh và được biết nhiều là LPS. Không những độc, LPS còn hoạt hóa đại thực bào, tế bào NK gây tiết nhiều interferon gamma, $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 là các cytokin viêm. LPS cũng như một số độc tố khác gây rối loạn chuyển hóa nước và các chất điện giải tại niêm mạc ruột. LPS tham gia chuyển hóa phospholipid màng tạo ra các sản phẩm: prostaglandin, thromboxan, leucotrien gây giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, gây đau.
- *Bổ thể*: hệ thống bổ thể được hoạt hóa vừa tạo các phức hợp tấn công màng tế bào, vừa phóng thích ra các mảnh có hoạt tính gây phản vệ và hóa hướng động bạch cầu (C3a, C5a), đồng thời hoạt hóa yếu tố đông máu dẫn đến đông máu trong lòng mạch.
- *Các sản phẩm của đáp ứng miễn dịch*: đáng chú ý nhất là các cytokin do các tế bào đại thực bào, tế bào NK, tế bào xơ tiết ra quá nhiều sẽ gây hoại tử, đông máu nội mạch, rối loạn chuyển hóa. IL-1, IL-6 còn tác dụng lên thần kinh trung ương gây sốt, mất ngủ, chán ăn.
- *Rối loạn chuyển hóa glucid, lipid, protid*: Tăng thoái hóa glucid làm ứ đọng nhiều sản phẩm acid chuyển hoá dẫn đến nhiễm toan. Tăng giáng hóa protid, tự thực, cân bằng nitơ âm tính. Rối loạn chuyển hóa Protein kéo theo rối loạn chuyển hóa lipid.
- *Thiếu Oxy*: do nhu cầu oxy tăng lên để tổng hợp các chất, cho thực bào, sản xuất các gốc tự do..., cơ thể đang trong tình trạng bệnh nặng không cung cấp được nên càng thiếu. Các chất độc còn làm rối loạn hô hấp của các ty lạp thể, tế bào càng bị thiếu oxy.

2.3. Một số biện pháp né tránh chính của vi sinh vật

2.3.1. **Lẩn tránh**

Để tránh hệ thống đáp ứng miễn dịch của cơ thể, biện pháp đơn giản đầu tiên mà vi sinh vật sử dụng là dấu mặt, không cho nhận diện. Ngay trang dưới các vỏ bọc khác nhau hoặc trốn vào trong các tế bào khác là phương sách nhanh và dễ nhất. Virus gây viêm gan B vào tế bào gan, HIV vào tế bào TCD4, ký sinh trùng sốt rét vào hồng cầu. Trong tế bào, chúng lại tìm cách ức chế sản sinh các enzym tiêu của lysosom, ức chế tạo các gốc tự do như O_2^- . Nhờ vậy chúng mới tiếp tục sống và phát triển được. Trong một chừng mực nào đó và hoàn cảnh nào đó

chúng diệt tế bào vật chủ thoát ra ngoài. Nhiều vi sinh tự tạo vỏ bọc ngăn tế bào và KT của vật chủ tiếp cận chúng. Trong trường hợp bị các KT và bổ thể của vật chủ bao bọc, một vài vi sinh có hoạt tính mạnh lại có khả năng lột bỏ áo ấy. Một số vi khuẩn sử dụng một số chất của vật chủ để làm vỏ hoặc tạo cấu trúc tương tự như một số chất của cơ thể chủ, cơ thể vẫn cho là cái của mình nên không sinh KT chống lại: *Shistosoma* sử dụng glycolipid của KN nhóm máu ABO và phân tử MHC lớp II làm vỏ bọc, phân tử gp 120 của HIV tương tự phân tử IL-2.

2.3.2. Thay đổi bộ kháng nguyên

Các vi sinh vật tồn tại, phát triển, gây bệnh năm này qua năm khác, hết lần này đến lần khác, gây biết bao khó khăn và tổn kém cho y tế, đó là do các vi sinh có khả năng thay đổi bộ KN của chúng. Cơ thể vừa tạo được miễn dịch lại bị vi sinh vô hiệu. Sự thay đổi KN có thể xảy ra ở các giai đoạn khác nhau trong quá trình trưởng thành phát triển của vi sinh. KN của ký sinh trùng sốt rét ở thể thoa trùng khác với thể hoa thị. Một ví dụ điển hình thay đổi KN là virus cúm. Vi sinh vật thay đổi KN bằng nhiều cách: Thay đổi 1 nucleotid nào đó trên phân tử DNA, thay một gen mới hoàn toàn, đột biến (liên kết, đảo đoạn, mất đoạn...). Sự thay đổi KN của vi sinh đã gây biết bao khó khăn cho việc tạo vaccin phòng bệnh.

2.3.3. Ưc chế hệ thống miễn dịch của vật chủ

Tất cả các vi sinh vật sống trong cơ thể đã sử dụng mất một phần năng lượng và các chất dinh dưỡng của các tế bào vật chủ, dĩ nhiên sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển và chức năng của các cơ quan, thiếu nguyên liệu để tổng hợp các chất như: KT, bổ thể, các enzym. Bản thân vi sinh vật và các độc tố của chúng có tác dụng ức chế sự hoạt động của các cơ quan và các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, gây độc hoặc tiêu diệt tế bào miễn dịch vật chủ. Suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) là hậu quả các tế bào TCD4 (tế bào đóng vai trò nhạc trưởng trong miễn dịch) bị HIV tấn công tiêu diệt.



BỆNH LÝ MIỄN DỊCH

MỤC TIÊU BÀI HỌC

1. Trình bày được 4 tít của quá mẫn.
2. Nêu được nguyên lý chung để chẩn đoán phát hiện, phòng và điều trị sốc phản vệ tại cộng đồng.
3. Trình bày được các loại thiếu năng miễn dịch.
4. Trình bày được cơ chế bệnh sinh suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV.

1. KHÁI NIỆM VỀ BỆNH LÝ MIỄN DỊCH

Hệ thống miễn dịch bình thường có nhiệm vụ bảo vệ cơ thể bởi chức năng loại trừ kháng nguyên lạ về mặt di truyền ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên trong những trường hợp nhất định hệ thống miễn dịch có thể có những đáp ứng bất thường như đáp ứng quá mức (quá mẫn), đáp ứng chưa đủ mức (suy giảm miễn dịch) và đáp ứng sai lệch (bệnh tự miễn dịch).

Vì vậy, bệnh lý miễn dịch học là môn học nghiên cứu các khía cạnh bệnh lý của quá trình kết hợp kháng nguyên - kháng thể, rối loạn tạo kháng thể cũng như rối loạn hoạt động của các tế bào miễn dịch trong nhiều bệnh lý khác nhau.

1.1. Quá mẫn

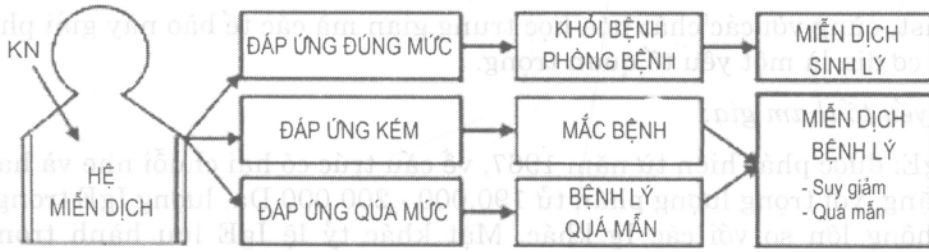
Là tình trạng đáp ứng với kháng nguyên ở mức quá mạnh biểu hiện bằng các triệu chứng bệnh lý. Quá mẫn-được chia thành nhiều tít khác nhau. Cơ chế của chúng vẫn còn đang được tiếp tục.

1.2. Suy giảm miễn dịch

Suy giảm miễn dịch là tình trạng rối loạn hay suy yếu nguyên phát hay thứ phát của một hay nhiều cấu thành nào đó của hệ thống miễn dịch làm xuất hiện các hiện tượng bệnh lý. Các bệnh thiếu năng miễn dịch rất đa dạng và phổ biến khắp nơi trên thế giới. Cơ chế bệnh sinh cũng đã được nghiên cứu từ nhiều thập kỷ gần đây, nhưng vẫn còn nhiều điều chưa sáng tỏ.

1.3. Tự miễn dịch

Bình thường hệ miễn dịch của một cơ thể không có phản ứng chống lại các kháng nguyên của chính cơ thể mình. Nhưng trong một số trường hợp nào đó cơ thể tự sinh ra kháng thể chống lại chính kháng nguyên của bản thân và gây ra bệnh tự miễn. Cũng như quá mẫn và thiếu năng miễn dịch, mặc dù bệnh tự miễn cũng đã được nghiên cứu từ nhiều năm, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh cho đến nay vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu.



Hình 1. Biểu hiện đáp ứng miễn dịch: bình thường và bệnh lý

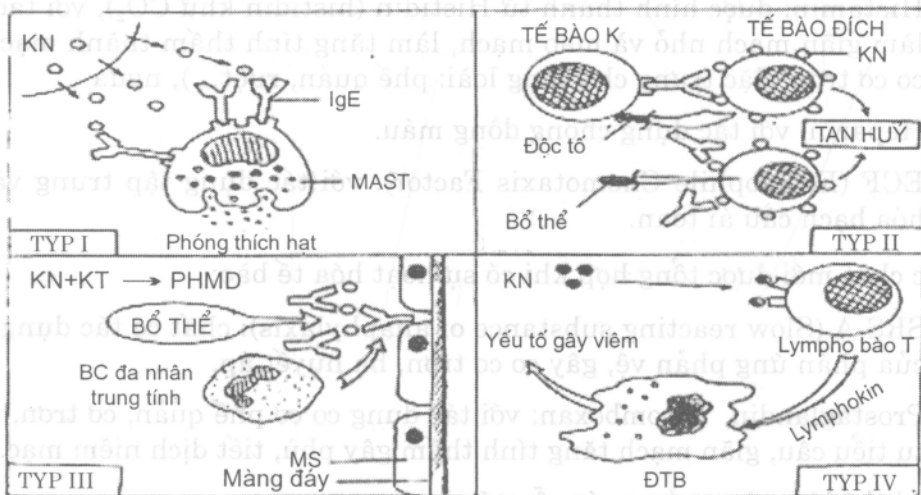
2. BỆNH LÝ QUÁ MẮN

2.1. Định nghĩa

Quá mẫn là tình trạng bệnh lý do đáp ứng quá mức của cơ thể khi tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu từ lần thứ hai trở đi.

2.2. Phân loại

Bệnh lý quá mẫn được biểu hiện rất đa dạng, phức tạp ở mọi mô, mọi cơ quan, hệ thống hay toàn bộ cơ thể. Mới đầu người ta chia quá mẫn làm quá mẫn nhanh và quá mẫn chậm, cách chia này căn cứ vào thời gian xuất hiện các triệu chứng bệnh lý kể từ khi nhận kháng nguyên lần hai. Sau này, người ta biết rằng quá mẫn nhanh là do kháng thể dịch thể và quá mẫn chậm do đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Tuy vậy cũng có quá mẫn do kháng thể dịch thể nhưng nhiều khi lại biểu hiện rất chậm. Cho đến nay người ta chia quá mẫn làm 4 tít theo cách phân loại của Gell và Coombs (1962).



Hình 2. Sơ đồ quá mẫn tít I, II, III, IV

2.2.1. Quá mẫn tít I

- Đặc điểm:

Gồm quá mẫn tức khắc và quá mẫn nhanh điển hình theo cách phân loại cũ. Tham gia gồm có kháng thể IgE và một phần là IgG1, tế bào ái kiềm và tế



bào Mast, cùng với các chất hóa học trung gian mà các tế bào này giải phóng ra. Vai trò cơ địa là một yếu tố quan trọng.

• *Các yếu tố tham gia:*

- IgE: được phát hiện từ năm 1967, về cấu trúc có hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, với trọng lượng phân tử 190.000 - 200.000 Da, lượng IgE trong cơ thể không lớn so với các Ig khác. Mặt khác tỷ lệ IgE lưu hành trong máu chiếm khoảng 1/1000 lượng IgE cố định (IgE gắn vào các tế bào). Vì vậy nồng độ IgE trong máu rất thấp. Bằng những kỹ thuật (enym và phóng xạ) người ta đã xác định được IgE trong máu. Ở người bình thường nồng độ IgE trung bình trong huyết thanh là 100 $\mu\text{g/l}$, dao động từ 20 - 200 $\mu\text{g/l}$ (hoặc 20 - 200 ng/ml). IgE có đời sống trong máu ngắn 2,5 ngày (so với IgG là 20 ngày). Một trong những vai trò sinh lý của IgE được người ta biết đến là diệt ký sinh vật hoặc tạo phản ứng viêm nhanh và mạnh, giúp thải loại kháng nguyên.
- Tế bào ái kiềm: chiếm tỷ lệ 0,5 - 1% trong máu, nó có kích thước tương tự các tế bào có hạt (tế bào trung tính, tế bào ái toan). Hạt bắt màu tím sẫm, kích thước hạt to nhỏ không đều, trong hạt chứa các hoạt chất, khi được hoạt hóa sẽ giải phóng ra môi trường.
- Tế bào mastocyte: Kích cỡ lớn hơn tế bào ái kiềm, cấu trúc của hạt, của nhân và cách bắt màu tùy thuộc mỗi loài.

• *Sự hoạt hoá tế bào ái kiềm, tế bào mastocyte:*

- Các chất có sẵn trong hạt của tế bào:
 - + Histamin: được hình thành từ Histidin (histidin khử CO_2), với tác dụng làm giãn mạch nhỏ và mao mạch, làm tăng tính thấm thành mạch, gây co cơ trơn (đặc trưng cho từng loài: phế quản, ruột...), ngứa.
 - + Heparin: với tác dụng chống đông máu.
 - + ECF (Eosinophile Chemotaxis Factor): với tác dụng tập trung và hoạt hóa bạch cầu ái toan.
- Các chất mới được tổng hợp khi có sự hoạt hóa tế bào:
 - + SRS-A (Slow reacting substance of anaphylaxis): chất có tác dụng chậm của phản ứng phản vệ, gây co cơ trơn, hạ huyết áp.
 - + Prostaglandin, Thromboxan: với tác dụng co cơ phế quản, cơ trơn, ngưng tụ tiểu cầu, giãn mạch tăng tính thấm gây phù, tiết dịch niêm mạc.

• *Một vài thể lâm sàng của quá mẫn typ I:*

- Sốc phản vệ ở người:

Cũng như ở động vật thực nghiệm, sốc phản vệ ở người thường rất nặng nề, dễ gây tử vong nên được xem như một cấp cứu khẩn cấp. Phản vệ thường gặp ở một số cá thể do sử dụng các loại thuốc, hóa chất hay kháng huyết thanh để điều trị. Sốc phản vệ hay gặp nhất do penicillin, vitamin B1, novocain, kháng huyết thanh...



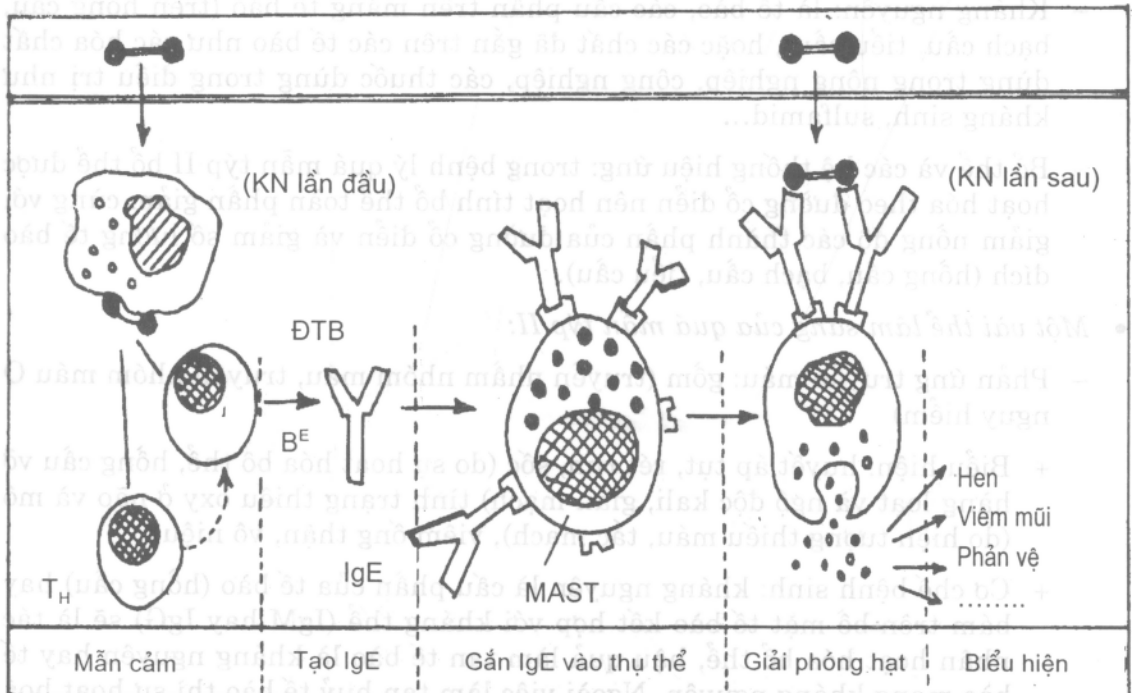
+ Biểu hiện:

Các triệu chứng của sốc thường xuất hiện ngay sau khi tiêm thuốc vào cơ thể 5 - 30 phút với các biểu hiện vã mồ hôi, thở nhanh nông, huyết áp hạ có thể truy tìm mạch. Những biểu hiện thần kinh thực vật có thể thấy kèm theo (nôn nao, ói mửa, run rẩy).

+ Cơ chế bệnh sinh của phản vệ:

Trong giai đoạn mẫn cảm (giai đoạn tiếp xúc với kháng nguyên) cơ thể sản xuất ra rất nhiều IgE. Đây là loại kháng thể ái tế bào, bám trên bề mặt của tế bào mastocyte và tế bào ái kiềm (các tế bào này có thụ thể đặc biệt với IgE). Khi kháng nguyên vào lần sau, các kháng nguyên sẽ kết hợp ngay với IgE trên bề mặt tế bào mastocyte và tế bào ái kiềm gây giảm lượng AMPc trong tế bào và hoạt hóa chúng, làm các hạt trong nguyên sinh chất bị vỡ, giải phóng các chất hóa học trung gian (Histamin, serotonin, heparin, ECF... cũng như sự hình thành một số chất: SRS-A, prostaglandin...). Những hóa chất trung gian này có tác dụng làm co thắt cơ trơn các tổ chức đích gây tăng tính thấm thành mạch làm thoát huyết tương cùng với sự ngưng tụ tiểu cầu gây giảm tiểu cầu và các yếu tố đông máu.

Trong những năm gần đây, sốc phản vệ do sử dụng các thuốc hóa chất trong Ngành Y tế ngày càng nhiều, có nhiều trường hợp tử vong rất đáng tiếc. Để phát hiện, phòng ngừa và điều trị sốc phản vệ, mọi cán bộ y tế phải tuân thủ các quy định của ngành trong công tác khám, chữa bệnh như hỏi tiền sử người bệnh, phát hiện các dấu hiệu ban đầu (khó chịu, mẫn ngứa...) và luôn có túi chống sốc phản vệ khi hành nghề.



Hình 3. Các giai đoạn của quá mẫn tỳp I



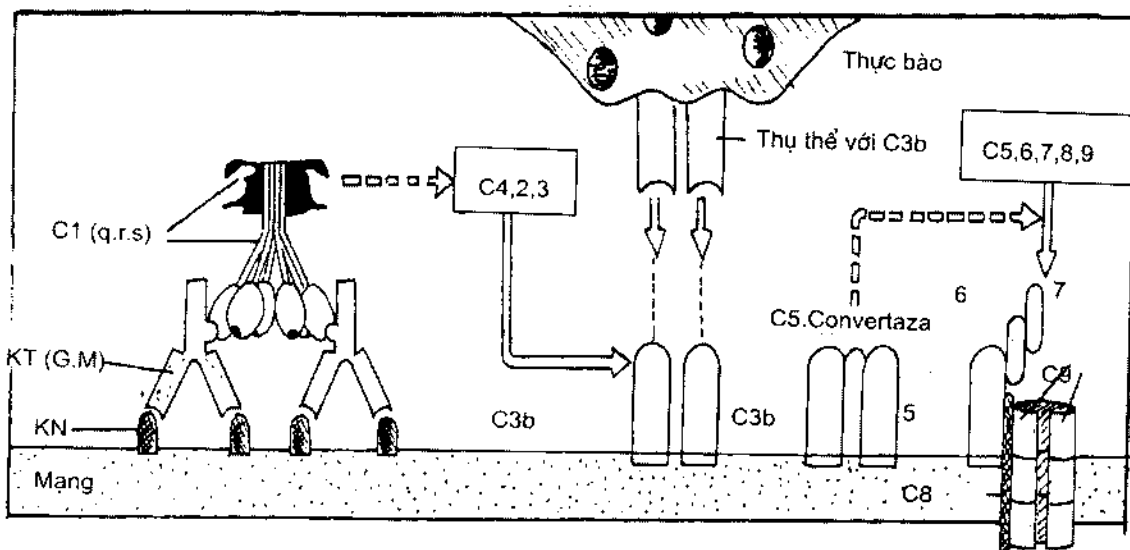
Đây là bệnh được coi là đặc trưng của loài người, bệnh mang tính di truyền với sự tham gia của yếu tố cơ địa, thường xảy ra sau khi tiếp xúc với kháng nguyên khoảng 6 - 8 giờ đến vài ngày.

- + Bệnh được biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau với triệu chứng chung là mẩn ngứa (nếu ở da), tiết dịch (nếu ở niêm mạc), cơ cơ trơn (nếu là cơ quan có cơ trơn). Bệnh thường xuất hiện theo đợt (cơn) xen giữa những khoảng thời gian hoàn toàn bình thường. Bệnh thường xuất hiện và thoái lui hoàn toàn bất ngờ nhưng tái đi tái lại. Dị nguyên gây atopi ở người thường là phấn hoa, bào tử nấm, lông chim, lông mèo và hóa chất... Các dị nguyên thâm nhập vào cơ thể bằng các đường tự nhiên (da, niêm mạc...) nên bệnh cũng thường xuất hiện ở da (mày đay, chàm...), niêm mạc đường tiêu hóa (rối loạn do thức ăn), niêm mạc hô hấp (mà điển hình là hen phế quản). Điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch và kháng histamin có tác dụng tốt nhưng không làm khỏi bệnh.
- + Cơ chế bệnh sinh của bệnh atopi: có cùng cơ chế như sốc phản vệ nhưng bệnh atopi thường biểu hiện tại chỗ và nhẹ hơn.

2.2.2. Quá mẫn tít II

- *Đặc điểm*: là sự tan huỷ của các tế bào mang kháng nguyên do cơ chế miễn dịch với sự tham gia của hệ thống bổ thể.
- *Các yếu tố tham gia*:
 - Kháng thể: phổ biến là IgM, IgG1, IgG3 (thuộc nhóm cố định bổ thể).
 - Kháng nguyên: là tế bào, các cấu phần trên màng tế bào (trên hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu), hoặc các chất đã gắn trên các tế bào như các hóa chất dùng trong nông nghiệp, công nghiệp, các thuốc dùng trong điều trị như kháng sinh, sulfamid...
 - Bổ thể và các hệ thống hiệu ứng: trong bệnh lý quá mẫn tít II bổ thể được hoạt hóa theo đường cổ điển nên hoạt tính bổ thể toàn phần giảm cùng với giảm nồng độ các thành phần của đường cổ điển và giảm số lượng tế bào đích (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu).
- *Một vài thể lâm sàng của quá mẫn tít II*:
 - Phản ứng truyền máu: gồm (truyền nhầm nhóm máu, truyền nhóm máu O nguy hiểm)
 - + Biểu hiện: huyết áp tụt, rét run, sốc (do sự hoạt hóa bổ thể, hồng cầu vỡ hàng loạt và ngộ độc kali, giãn mạch) tình trạng thiếu oxy ở não và mô (do hiện tượng thiếu máu, tắc mạch), viêm ống thận, vô niệu.
 - + Cơ chế bệnh sinh: kháng nguyên là cấu phần của tế bào (hồng cầu) hay bám trên bề mặt tế bào kết hợp với kháng thể (IgM hay IgG) sẽ là tác nhân hoạt hóa bổ thể, hậu quả làm tan tế bào là kháng nguyên hay tế bào mang kháng nguyên. Ngoài việc làm tan huỷ tế bào thì sự hoạt hoá bổ thể còn tạo ra một số chất có tác dụng sinh học như: C5a ngoài tác dụng làm tăng tính thấm thành mạch còn hấp dẫn tập trung bạch cầu

đa nhân trung tính tại ổ viêm, không những thế C5a còn bám vào tế bào Mast và tế bào ái kiềm gây hiện tượng mất hạt của các tế bào này và giải phóng ra các amin hoạt mạch với tác dụng hoạt hóa hệ thống đông máu và hệ kinin huyết tương làm tăng tính thấm thành mạch, máu cô và đông máu lan toả.



Hình 4. Sơ đồ quá mẫn typ II

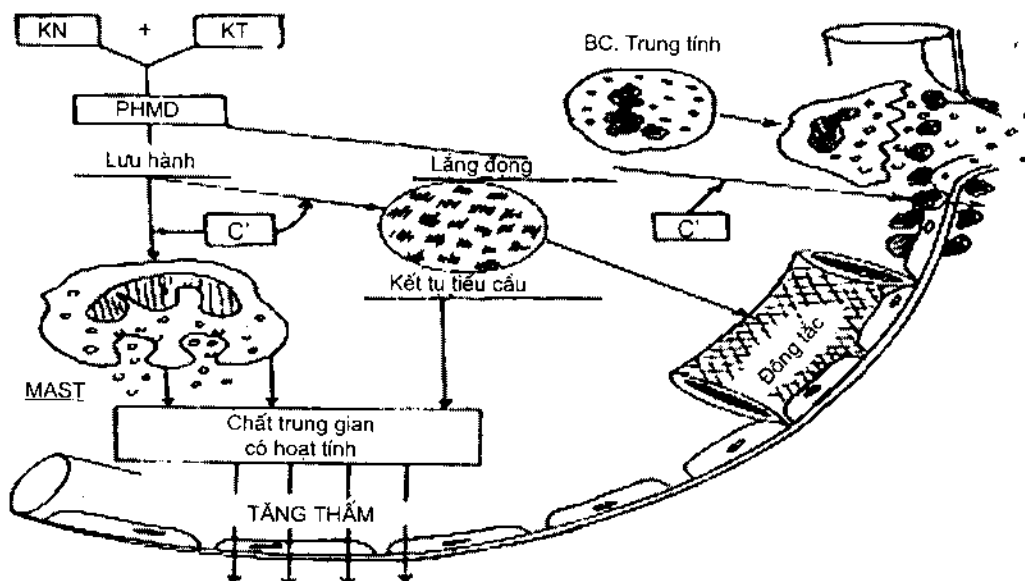
- Tan huyết vàng da trẻ sơ sinh: do bất đồng yếu tố Rh giữa mẹ và con, xảy ra trong trường hợp người cha có yếu tố Rh (+) và thai nhi cũng có yếu tố Rh (+) còn mẹ có Rh (-) nên mẹ sẽ sinh kháng thể chống Rh (Đây là kháng thể IgG) sẽ qua nhau thai để sang thai. Trong lần có thai đầu tiên do kháng thể tạo ra muộn và hiệu giá không cao vì thế hầu hết thai sinh ra an toàn, các lần mang thai về sau hiệu giá kháng thể càng tăng cao nên tai biến có thể xảy ra: thai bị thiếu máu, vàng da, đẻ non hoặc sảy thai.

2.2.3. Quá mẫn typ III

* **Đặc điểm:** là loại quá mẫn do lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các mô.

Trước kia người ta xếp quá mẫn typ III vào loại quá mẫn nhanh vì do kháng thể dịch thể gây ra. Nhưng thực tế phần lớn các trường hợp quá mẫn typ III xuất hiện khá muộn sau khi kết hợp kháng nguyên, kháng thể tạo phức hợp miễn dịch. Những phức hợp này lưu hành trong máu và lắng đọng ở các mô, tạo nên một ổ viêm rất đặc trưng. Ổ viêm được tạo nên do quá mẫn phần lớn khu trú, diễn biến kéo dài hoặc bán cấp.

* **Cơ chế bệnh sinh:** khi kháng nguyên kết hợp với kháng thể hình thành phức hợp miễn dịch. Phức hợp này sẽ lưu hành trong máu sẽ được đại thực bào ăn hoặc bị lắng đọng ở vách những mao mạch. Tại nơi lắng đọng phức hợp miễn dịch sẽ trở thành tác nhân hoạt hóa bổ thể tạo phức hợp tấn công màng gây tổn thương tổ chức thứ phát và hình thành các sản phẩm có tác dụng tăng tính thấm thành mạch, tập trung bạch cầu đa nhân (vai trò của C5a và C3a).



Hình 5. Sơ đồ cơ chế quá mẫn týt III

Kháng nguyên hoà tan kết hợp với kháng thể tạo ra phức hợp miễn dịch (PHMD). Nó gây hoạt hóa bổ thể và các sản phẩm làm kết tụ tiểu cầu và giải phóng hạt tế bào mastocyte. Một hậu quả quan trọng là làm tăng mạnh tính thấm, khởi đầu quá trình viêm. Sự kết tụ tiểu cầu đưa đến hình thành các cục máu đông ở mao mạch khi PHMD lắng đọng, nó tiếp tục hoạt hóa bổ thể, hấp dẫn bạch cầu trung tính mà tác dụng bệnh lý là huỷ hoại vùng lắng đọng PHMD.

• Các yếu tố tham gia:

- Kháng thể hoà tan IgM, IgG1, IgG2, IgG3.
- Kháng nguyên ở dạng hoà tan (Không phải ở dạng cấu trúc của tế bào hay gắn chặt vào tế bào)
- Sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch vào các mô trở thành tác nhân hoạt hóa bổ thể hình thành các thành phần có tác dụng sinh học.

• Các thể lâm sàng:

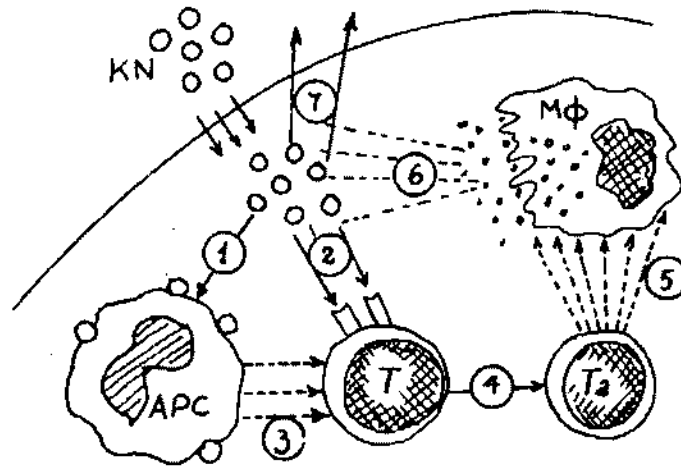
- Bệnh huyết thanh: đây là bệnh lý miễn dịch thường gặp trong huyết thanh trị liệu (tiêm huyết thanh ngựa chống độc tố bạch hầu cho bệnh nhân bị bạch hầu). Bệnh có thể xảy ra cấp tính ngay sau khi điều trị vài ngày với các triệu chứng sốt, lách to, nổi mẩn da, đau khớp và xuất hiện protein niệu. Bệnh trở nên mạn tính khi có sự tồn tại thường xuyên của kháng nguyên trong máu nhiều hơn lượng kháng thể được hình thành.
- Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn: bệnh thường xảy ra ở người sau bị nhiễm khuẩn ở mũi, họng, da... (thường do Streptocoque). Bệnh thường xuất hiện sau nhiễm khuẩn 1 - 2 tuần với các biểu hiện viêm thận: sốt đau vùng lưng, nước tiểu có protein, bạch cầu, phù. Bệnh diễn biến cấp, thấy thận to, căng sưng, xuất huyết lấm tấm, các phức hợp miễn dịch có kích thước lớn được lắng đọng ở màng đáy và ở ngoài màng đáy khi chúng có kích thước nhỏ.

2.2.4. Quá mẫn typ IV

* **Đặc điểm:** quá mẫn typ IV còn được gọi là quá mẫn muộn theo phân loại trước đây để phân loại với quá mẫn tức khắc do kháng thể dịch thể. Quá mẫn muộn xảy ra 4 - 8 giờ hoặc muộn hơn nữa với các tổn thương được tạo nên bởi sự tương tác giữa tế bào Tc, T_{DTH} với kháng nguyên đặc hiệu cùng với các lymphokin gây hoạt hóa bạch cầu đơn nhân và gây độc tế bào mang kháng nguyên.

* **Các yếu tố tham gia:**

- Kháng thể tế bào (bám trên các tế bào đáp ứng miễn dịch đặc hiệu thuộc dòng lympho bào T)
- Kháng nguyên: thường là kháng nguyên tổ chức như tế bào, vi khuẩn (lao, phong) hoặc các chất khó tan như các thuốc, hóa chất... đa số các kháng nguyên gây quá mẫn typ IV là kháng nguyên không hoàn toàn nên cấu trúc khá đơn giản.



Hình 6. Sơ đồ cơ chế quá mẫn typ IV

1. Kháng nguyên xâm nhập cơ thể được tế bào trình diện bắt giữ
- 2;3. Tác động trực tiếp và gián tiếp đến lympho bào
4. Hoạt hoá tế bào
5. Sản xuất lymphokin (MIF, MAF...)
6. Đại thực bào diệt kháng nguyên (Thực bào hoặc các hóa chất)
7. Loại trừ kháng nguyên (Viêm typ IV)

* **Các thể lâm sàng:**

- Quá mẫn muộn thực nghiệm: Phản ứng bì với Tuberculin hay PPD (Purified Protein Derivative). Sau khi tiêm PPD trong da cho người đã được mẫn cảm với vi khuẩn lao, sau 24 giờ tại chỗ tiêm xuất hiện ổ viêm với biểu hiện sẩn đỏ phù nề, nền da rần, có thể loét. Tại ổ viêm thấy có hiện tượng thâm nhiễm nhiều lympho bào, đại thực bào và một ít các tế bào khác nhưng rất ít bạch cầu đa nhân trung tính.



- Quá mẫn do tiếp xúc: thường xảy ra với những cá thể đã mẫn cảm với một số kháng nguyên và sau đó lại được tiếp xúc với kháng nguyên ấy qua đường da sẽ xuất hiện vết chàm tại nơi tiếp xúc bằng những biểu hiện: da đỏ, dày lên, ngứa trên bề mặt có các mụn phỏng để võ do các tác nhân cơ học (gãi, cọ sát...).

2.3. Các nguyên lý chung để chẩn đoán và điều trị quá mẫn ở cộng đồng

- Dựa vào lâm sàng và tiền sử để nghi đến quá mẫn tít I, II, III, IV.
- Nếu phát hiện được kháng nguyên nên phòng tránh xa hoặc giải mẫn cảm.
- Các thuốc ức chế sản xuất IgE hoặc ức chế sản xuất kháng thể (Tuỳ thuộc từng loại quá mẫn).
- Các chất trung hoà hoặc đối kháng với hóa chất trung gian.
- Các thuốc chữa triệu chứng.

3. THIẾU NĂNG MIỄN DỊCH

3.1. Khái niệm về thiếu năng miễn dịch

Là tình trạng hệ miễn dịch bị các tổn thương tiên phát hay thứ phát của một hay nhiều cấu thành nào đó trong hệ thống dẫn đến những rối loạn và suy yếu chức năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể làm xuất hiện các hiện tượng bệnh lý được gọi là thiếu năng miễn dịch.

Đến nay các bệnh thiếu năng miễn dịch được xem là một bệnh khá phổ biến với nhiều thể loại đa dạng. Mặc dù cũng đã có rất nhiều công trình nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh nhưng vẫn còn nhiều điều chưa được sáng tỏ. Vì vậy, người ta chia thiếu năng miễn dịch làm hai nhóm dựa trên cơ sở sinh lý bệnh.

3.2. Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh

* *Đặc điểm*: là loại thiếu năng miễn dịch bẩm sinh hay tiên phát thường có những tổn thương về di truyền.

* *Thể lâm sàng một số bệnh*:

- Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh dòng T: bệnh nhân thường có những biểu hiện nhiễm vi khuẩn nội bào kéo dài như các virus Herpes, Cytomegalovirus, sởi, phát ban, đậu mùa..., vi khuẩn như lao, Hansen, Samonella... và nấm Candida.

Tình trạng giảm sản tuyến ức làm cho dòng lympho T không trưởng thành và biệt hóa được vì thế lympho T hầu như không có hay rất ít ở máu ngoại vi cũng như ở lách và hạch vì thế những bệnh nhân này thường không đáp ứng hoặc đáp ứng yếu với các phản ứng qua trung gian tế bào, thời gian bong mảnh ghép dị gen chậm, không đáp ứng với phản ứng quá mẫn chậm (BCG, DNCB: Dinitro chloro benzen là hợp chất nhân tạo không có trong tự nhiên dùng để thăm dò khả năng đáp ứng miễn dịch tế bào). Ngược lại số lượng lympho bào B và nồng độ Ig huyết thanh bình thường.

Để đánh giá mức độ thiếu năng dòng T, người ta dựa vào các dấu hiệu lâm sàng cùng với các xét nghiệm đánh giá số lượng và chức năng của dòng lympho bào T như đếm tổng số tế bào lympho T, các T dưới nhóm bằng kháng thể đơn dòng, tỷ lệ tế bào lympho chuyển dạng, hàm lượng một số cytokin của dòng lympho bào T... Di George là bệnh điển hình của suy giảm miễn dịch dòng lympho T (Nguyên nhân: giảm sản tuyến ức khi còn thời kỳ phôi).

- Thiếu năng miễn dịch bẩm sinh dòng B: tất cả những trường hợp bất thường trong quá trình phát triển của lympho bào B đều dẫn đến tình trạng giảm sản xuất kháng thể. Bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn ngoại bào, thường bị viêm nhiễm đường hô hấp, tai, các xoang, màng não do các loại vi khuẩn sinh mủ như: liên cầu, phế cầu hay tụ cầu...

Tình trạng thiếu năng dòng B do những bất thường trong quá trình trưởng thành của các tiền lympho bào B để thành tế bào B chín hoặc có thể do những sai sót trong đáp ứng của tế bào B chín đối với sự kích thích của kháng nguyên hoặc Th giảm cũng ảnh hưởng đến giảm sản xuất kháng thể. Vì thế, trong thiếu năng miễn dịch dòng B thấy lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh rất thấp, tế bào lympho B ở máu ngoại vi và các hạch bạch huyết giảm hoặc không có, đáp ứng tạo kháng thể khi được miễn cảm rất yếu. Ngược lại, tuyến ức, số lượng và chức năng của lympho bào T bình thường, vẫn có đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào như phản ứng da kiểu quá mẫn chậm, viêm da do tiếp xúc, phản ứng thải ghép.

Để đánh giá mức độ thiếu năng dòng B người ta định lượng γ -globulin miễn dịch trong huyết thanh, hàm lượng các Ig. Số lượng lympho bào B, đáp ứng của lympho bào B sau miễn cảm. Bruton là bệnh lý điển hình của suy giảm miễn dịch dòng lympho B (Bệnh giảm gammaglobulin máu liên quan đến NST giới).

- Thiếu năng miễn dịch hỗn hợp: là tình trạng thiếu năng miễn dịch cả dòng lympho bào T và dòng lympho bào B do giảm các tế bào gốc lympho ở tuỷ xương hoặc quá trình phân chia, biệt hóa của cả hai dòng bị ức chế. Thiếu năng miễn dịch hỗn hợp do tổn thương tế bào nguồn dòng lympho, trước đây gọi là suy giảm miễn dịch typ Swiss, nay gọi là SCID (Severe combined immunodeficiencies) thiếu năng miễn dịch phối hợp gắn liền với những bất thường của nhiều hệ thống cơ quan (hội chứng Ataxia telangiectasia).

3.2. Thiếu năng miễn dịch mắc phải

3.2.1. Đặc điểm

Là tình trạng đáp ứng miễn dịch của cơ thể bị ức chế hoặc bị giảm sút một phần bởi các yếu tố khác nhau như u ác tính, các thuốc ức chế hay độc tế bào, nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng..., thường là hậu quả của nhiều quá trình bệnh lý.

3.2.2. Phân loại suy giảm miễn dịch mắc phải

- Tế bào miễn dịch bị tổn thương: điển hình là nhiễm HIV (HIV: Human Immunodeficiency virus) gây nên AIDS (Acquired Immunodeficiency



syndrome). Bệnh được đặc trưng bởi tình trạng nhiễm trùng cơ hội hay u ác tính một số tổ chức lympho do nhiễm virus. Bệnh nhân thường tử vong sau 2 - 5 năm hoặc hơn tùy thuộc mức độ đáp ứng miễn dịch của từng bệnh nhân. Cơ chế bệnh sinh của bệnh là do virus tấn công tiêu diệt các tế bào lympho T hỗ trợ (TCD_4) dẫn đến suy giảm chức năng của các tế bào miễn dịch (các dưới nhóm của tế bào lympho T, tế bào NK, tế bào lympho B, đại thực bào...). Số lượng TCD_4 và tỷ lệ TCD_4/TCD_8 càng giảm thì tiến triển của bệnh càng nặng.

- Suy dinh dưỡng: các thể loại của suy dinh dưỡng đều dẫn đến tình trạng suy giảm miễn dịch. Tùy theo mức độ của bệnh mà có thể có các biểu hiện: hạch bạch huyết và tuyến ức bị suy thoái, teo nhỏ, số lượng tế bào lympho giảm ở mô bạch huyết cũng như ở máu ngoại vi, khả năng thực bào của tiểu thực bào và đại thực bào đều giảm. Đặc biệt tế bào lympho T giảm rõ cả về số lượng và chất lượng, giảm các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Tế bào lympho B và hàm lượng các globulin miễn dịch thay đổi ít hơn, nhưng đáp ứng với vaccin lại giảm rất rõ rệt so với trẻ bình thường cùng lứa tuổi cũng như giảm hàm lượng bổ thể toàn phần và các thành phần của bổ thể.
- Suy giảm miễn dịch do nhiễm khuẩn:
 - + Vi khuẩn: điển hình là nhiễm lao.
 - + Virus: virus gây viêm gan, sởi...
 - + Ký sinh trùng: giun, sán, đặc biệt là ký sinh trùng sốt rét.
- Suy giảm miễn dịch do các nguyên nhân khác:
 - + Các thuốc, hóa chất gây ức chế, độc đối với các tế bào miễn dịch: thuốc ức chế miễn dịch (corticoid), hóa trị liệu, xạ trị liệu.
 - + Các bệnh ác tính của tổ chức lympho.

4. BỆNH LÝ TỰ MIỄN

Bệnh tự miễn (Autoimmune disease) là một trong ba nhóm lớn của bệnh lý miễn dịch, mà tổn thương gây ra là do đáp ứng miễn dịch chống lại các thành phần tổ chức của bản thân.

Nét đặc trưng nhất của bệnh tự miễn, là sự xuất hiện các tự kháng thể, không kể các tự kháng thể IgM có ái tính thấp do tế bào lympho B ($CD5+$) sản sinh ra như là một phần của phổ kháng thể tự nhiên, người ta chỉ xếp vào nhóm bệnh tự miễn các tự kháng thể mà sự có mặt của nó liên quan đến một số bệnh đã được xác định. Nói gọn hơn nữa, "Bệnh tự miễn" để chỉ những trường hợp trong đó thấy rõ là đáp ứng tự miễn tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Dựa vào tính đặc hiệu của tự kháng thể, ta có thể coi các rối loạn của bệnh tự miễn thành một phổ. Ở một đầu, có những bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan", trong đó tự kháng thể chỉ xuất hiện chống một cơ quan đặc hiệu nhất định và bệnh cũng chỉ khu trú ở cơ quan đó. Điển hình của nhóm này là bệnh viêm tuyến giáp tự miễn Hashimoto. Tự kháng thể dù có lưu hành trong máu, nhưng chỉ kết hợp và gây tổn thương một số thành phần của tuyến giáp.

Chuyển vào trung tâm của phổ là những bệnh mà tổn thương có xu hướng khu trú tại một cơ quan. Bệnh xơ gan mật tiên phát là một ví dụ điển hình của nhóm này. Ở đầu kia của phổ là những bệnh tự miễn không đặc hiệu cơ quan, bệnh tự miễn hệ thống: Luput ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus: SLE) là một trong những bệnh thuộc nhóm này, trong đó sự xuất hiện tự kháng thể và tổn thương không giới hạn ở bất kỳ một cơ quan nào với những thay đổi bệnh lý lan tràn, đầu tiên là tổn thương mô liên kết. Những tổn thương này thấy rõ ở da, cầu thận, khớp, thanh mạc và mạch máu. Ngoài ra, còn phát hiện được trong huyết thanh có kháng thể chống các thành phần khác của nhân cũng như chống một số bào quan khác.

Nếu như người ta đã biết rõ nét đặc trưng của bệnh tự miễn là sự xuất hiện các tự kháng thể, thì ngược lại cho đến nay bệnh sinh và bệnh nguyên của bệnh vẫn còn nhiều điểm chưa được sáng tỏ. Có nhiều bằng chứng cho phép nghĩ sự xuất hiện các đáp ứng tự miễn được xem như là kết quả của sự phá vỡ trạng thái dung nạp miễn dịch với các kháng nguyên bản thân, sự phá vỡ này gây nên do nhiều nguyên nhân và tùy thuộc vào loại kháng nguyên. Những năm gần đây có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng trong các bệnh tự miễn có sự rối loạn về tỷ lệ và chức năng các tế bào lympho T làm nhiệm vụ điều hoà miễn dịch (T_i, T_h, T_s). Trong các bệnh SLE có giảm các tế bào lympho mang dấu ấn CD8⁺ mà trong tiểu quần thể này có những tế bào lympho T ức chế.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

SINH LÝ BỆNH - MIỄN DỊCH

(Tái bản lần thứ nhất, có sửa chữa bổ sung)

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

BS. VŨ THỊ BÌNH

Sửa bản in:

VŨ THỊ BÌNH

Trình bày bìa:

CHU HÙNG

Kt vi tính:

LÊ HÀ NINH

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2006/CXB/49-271/YH
In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2006.

Tìm đọc

- ❖ *Sinh lý bệnh học*
- ❖ *Thực tập sinh học*
- ❖ *Sinh lý bệnh miễn dịch*
- ❖ *Sinh lý học (Tập 1 + 2)*
- ❖ *Thực tập sinh lý học*
- ❖ *Chuyên đề sinh lý học (Tập 1)*



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
Tel: 04.7625922 - 7625934 - 7.627819 - Fax: 04.7625923
E-mail: Xuatbanyhoc@fpt.vn
Website: www.cimsi.org.vn/nhaxuatbanyhoc

GIÁ: 25.000Đ

