

# GIỚI THIỆU HỌC PHẦN SINH LÝ BỆNH - MIỄN DỊCH

**Đối tượng: Cao đẳng**

- Số tín chỉ:	02 (2/0)
- Số tiết:	30 Tiết
+ Lý thuyết:	30 tiết
+ Thực hành:	0 tiết
- Thời điểm thực hiện:	Học kỳ III

## MỤC TIÊU HỌC PHẦN

1. Trình bày được những khái niệm cơ bản về bệnh, bệnh nguyên, bệnh sinh.
2. Trình bày được các rối loạn chuyển hóa trong cơ thể người, quá trình viêm, sốt....
3. Trình bày được sinh lý bệnh các cơ quan và sinh lý bệnh quá trình lão hóa.
4. Giải thích được cơ chế bệnh sinh của một số bệnh thường gặp.
5. Trình bày và phân tích được một số khái niệm trong miễn dịch đại cương và miễn dịch bệnh lý.
6. Nhận định, đánh giá được tình trạng người bệnh phù hợp về trạng thái bệnh lý và quá trình bệnh lý.
7. Lập được kế hoạch chăm sóc, tập luyện phục hồi chức năng cho người bệnh phù hợp và hiệu quả.
8. Nhận định và tiên lượng được người bệnh phù hợp về mặt lâm sàng với hình ảnh và xét nghiệm dựa theo cơ chế bệnh sinh.
9. Ứng dụng được sinh lý bệnh, miễn dịch giải thích cho người bệnh các quá trình nhận định, đánh giá, chăm sóc, tập luyện.
10. Rèn luyện được kỹ năng tư duy, tự học và làm việc nhóm hiệu quả.
11. Nhận thức được vai trò của môn học trọng việc giải thích cơ chế hình thành bệnh, quá trình bệnh lý, trạng thái bệnh lý trong chẩn đoán, chăm sóc người bệnh và nghiên cứu khoa học.

## NỘI DUNG HỌC PHẦN

STT	Tên bài	Số tiết	Số trang
1	Giới thiệu môn sinh lý bệnh	1	3

2	Khái niệm về bệnh	1	8
3	Bệnh nguyên	1	14
4	Bệnh sinh	1	18
5	Sinh lý bệnh quá trình viêm	1	24
6	Sinh lý bệnh điều hòa thân nhiệt – Sốt	1	35
7	Rối loạn chuyển hóa nước, điện giải và Rối loạn thăng bằng acid – base	2	42
8	Rối loạn chuyển hóa Glucid	2	53
9	Rối loạn chuyển hóa Protid	2	59
10	Rối loạn chuyển hóa Lipid	2	64
11	Sinh lý bệnh tạo máu	2	70
12	Sinh lý bệnh hô hấp	2	76
13	Sinh lý bệnh tuần hoàn	2	85
14	Sinh lý bệnh tiêu hóa	2	92
15	Sinh lý bệnh gan – mật	2	99
16	Sinh lý bệnh chức năng thận	2	104
17	Sinh lý bệnh quá trình lão hóa	2	110
18	Đại cương về miễn dịch học cơ bản	2	120
19	Miễn dịch bệnh lý	2	125
<b>Tổng số</b>		<b>30</b>	<b>130</b>

## ĐÁNH GIÁ

- **Hình thức thi:** Tự luận.

- **Thang điểm:** 10

- **Cách tính điểm:**

+ Điểm chuyên cần: 10%

+ Điểm kiểm tra thường xuyên: 01 bài kiểm tra lý thuyết trọng số 20%.

+ Điểm thi kết thúc học phần: 01 bài thi tự luận trọng số 70%

*Công thức tính:* Điểm HP = Điểm CC \* 0.1 + TX \* 0.2 + KTHP \* 0.7)

# BÀI 1

## GIỚI THIỆU MÔN SINH LÝ BỆNH

### MỤC TIÊU HỌC TẬP:

1. Trình bày được tính chất và vai trò của môn Sinh lý bệnh trong Y học.
2. Trình bày được các bước và tầm quan trọng của phương pháp thực nghiệm trong y học.

### NỘI DUNG

#### 1. Đại cương

##### 1.1. Định nghĩa

*Sinh lý bệnh là môn học nghiên cứu về những thay đổi chức năng của cơ thể, cơ quan, mô và tế bào khi chúng bị bệnh.*

Từ đó 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. Ví dụ: Phổi có thể bị các bệnh khác nhau như: viêm phổi, absces phổi, xơ phổi, tràn dịch màng phổi.... Mỗi một bệnh đó có những đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm đặc trưng, nhưng tất cả các bệnh ấy lại có một dấu hiệu chung thuộc về chức năng của phổi như: khó thở, tím, ho... 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 số 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.

Sự tổng quát hóa cao nhất trong nghiên cứu sinh lý bệnh nhằm trả lời các câu hỏi như: bệnh là gì? Các bệnh diễn ra theo những quy luật nào? Quá trình lành bệnh và tử vong diễn ra như thế nào?

##### 1.2. Nội dung môn học

Khi sinh lý bệnh đã phát triển đầy đủ, nó được định nghĩa như trên và bao gồm 2 nội dung lớn là sinh lý bệnh đại cương và sinh lý bệnh các cơ quan hệ thống.

\* **Sinh lý bệnh đại cương:** Có thể chia thành 2 phần nhỏ:

- Sinh lý bệnh các quá trình bệnh lý chung, nghĩa là các quá trình bệnh có thể gặp ở nhiều bệnh cụ thể (viêm, sốt, rối loạn chuyển hóa, rối loạn miễn dịch, lão hóa, đói, rối loạn phát triển mô, sinh lý bệnh mô liên kết...) và:

- Các khái niệm và quy luật chung nhất về bệnh, như:
  - + Bệnh là gì (các quan niệm);
  - + Nguyên nhân chung của bệnh;
  - + Cơ chế phát sinh, diễn biến, kết thúc của bệnh nói chung;

+ Tính phản ứng của cơ thể với bệnh.

\* **Sinh lý bệnh cơ quan:** Nghiên cứu sự thay đổi hoạt động tạo huyết, hô hấp, tuần hoàn, tiêu hóa, chức năng gan, bài tiết, nội tiết, thần kinh... khi các cơ quan này bị bệnh.

## **2. Tính chất, vai trò của môn sinh lý bệnh**

### **2.1. 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 khoa học khác, sử dụng các phương pháp của chuyên ngành khác để nghiên cứu và giải thích cơ chế các biểu hiện lâm sàng cơ chế thay đổi các xét nghiệm.

### **2.3. Tính lý luận:**

- Sinh lý bệnh học cho phép giải thích cơ chế của bệnh và các hiện tượng bệnh lý nói chung, đồng thời làm sáng tỏ các quy luật chi phối sự hoạt động của cơ thể, cơ quan, tổ chức và tế bào khi bị bệnh. Do đó, trong đào tạo ngoài nhiệm vụ trang bị kiến thức môn học nó còn có nhiệm vụ trang bị phương pháp lý luận và cách ứng dụng các lý luận đó khi học các môn lâm sàng và nghiệp vụ khác.

- Có lý luận và biết vận dụng trong thực tế sẽ giúp người cán bộ y tế làm tốt công tác phòng bệnh, chữa bệnh và có các quyết định xử lý đúng đắn.

### **2.3. Cơ sở của y học hiện đại:**

- Y học hiện đại là thời kỳ tiếp theo của y học cổ truyền, nó kế thừa những tinh hoa của y học cổ truyền để phát triển và thay thế hẳn y học cổ truyền.

- Ở Việt Nam, thời điểm xâm nhập y học hiện đại là năm 1902, năm thành lập trường đại học y khoa Đông Dương. Do vậy phương châm ra là “Khoa học hóa Đông y” và sau đó thay bằng “Kết hợp Đông - Tây y”.

- Giải phẫu học và Sinh lý học là hai môn học quan trọng cung cấp những hiểu biết về cấu trúc và hoạt động của cơ thể con người bình thường. Trên cơ sở hai môn học trên, y học hiện đại nghiên cứu trên người bệnh để hình thành môn bệnh học và Sinh lý bệnh là môn học cơ sở. Hiện nay trong công tác đào tạo, Sinh lý bệnh được xếp vào môn học tiền lâm sàng, tạo cơ sở về kiến thức và phương pháp để sinh viên học tốt các môn lâm sàng.

## **3. Phương pháp nghiên cứu trong sinh lý bệnh**

### **3.1. Khái niệm**

GS. Thomas “Thực nghiệm trên súc vật và quan sát trên người bệnh là phương pháp cơ bản của sinh lý bệnh”. Phương pháp thực nghiệm trong Y học được Claude Bernard phát triển và tổng kết từ gần 200 năm trước đây, đã giúp cho các nhà Y học nói chung và Sinh lý bệnh nói riêng có một vũ khí quan trọng trong nghiên cứu. Mục đích của y học thực nghiệm là phát hiện được những quy luật hoạt động của cơ thể bị bệnh qua các mô hình thực nghiệm trên súc vật.

Phương pháp thực nghiệm là phương pháp nghiên cứu xuất phát từ sự quan sát khách quan từ các hiện tượng tự nhiên (hiện tượng bệnh lý xảy ra), sau đó dùng các kiến

thức hiểu biết từ trước tìm cách cắt nghĩa chúng (gọi là đề ra giả thuyết); sau đó dùng một hay nhiều thực nghiệm để chứng minh giả thuyết đúng hay sai (có thể thực nghiệm trên mô hình súc vật).

### **3.2. Các bước trong một nghiên cứu thực nghiệm**

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

- Trước một hiện tượng bệnh lý, dù là nhà y học cổ truyền hay y học hiện đại, người ta đều quan sát và nhận xét hiện tượng bệnh lý. Từ mấy ngàn năm trước, Hippocrate đã nhận thấy dịch mũi trong suốt, máu ở tim thì đỏ và nóng, máu ở lách thì sẫm hơn, quánh hơn. Điều này đến nay vẫn đúng. Bước một làm tốt sẽ tạo cho bước sau thuận lợi hơn trên con đường tìm đến chân lý.

- Ngày nay, ngoài quan sát bằng giác quan, người ta còn sử dụng nhiều dụng cụ, máy móc, thiết bị để quan sát như: dụng cụ đo huyết áp, máy đo đường máu, siêu âm, cộng hưởng từ hạt nhân... Nhờ vậy có thể thu được tối đa số lượng thông tin về hiện tượng bệnh lý mà ta quan sát.

#### **3.2.2. Bước 2: Đề giả thuyết**

Sau khi quan sát (chủ quan hay khách quan), người ta tìm cách cắt nghĩa và giải thích những điều quan sát được. Những người quan sát có thể đồng thời phát hiện giống nhau nhưng cũng có thể khác nhau; cũng có thể giải thích khác nhau về cùng một hiện tượng mà họ cùng quan sát; tuy nhiên những giải thích trên mang tính chủ quan của con người, tùy thuộc vào quan điểm triết học của người quan sát mà nội dung giải thích cũng khác nhau (duy tâm, duy vật, biện chứng hay siêu hình). Tùy thuộc vào từng thời kỳ phát triển của y học mà ý nghĩa cũng thay đổi.

Từ quan sát, Hypocrate (500 năm BC) đã cho rằng: dịch mũi trong do não tiết ra; thể hiện tình trạng cơ thể bị lạnh; máu đỏ do tim tiết ra, thể hiện tình trạng nóng; còn máu đen do lách tiết ra, thể hiện tình trạng ảm; và mật vàng do gan tiết ra, thể hiện tình trạng khô. Mọi bệnh lý xảy ra do sự mất cân bằng của 4 chất dịch trên.

Phương pháp thực nghiệm do Claude Bernarde đã yêu cầu nhà khoa học:

- Quan sát thật tỉ mỉ, khách quan. Càng nhiều thông tin trung thực thì giả thuyết càng dễ gần chân lý.

- Khi giải thích, càng vận dụng những kết quả lý luận đã có càng làm cho việc đặt giả thuyết càng có nhiều cơ hội tiếp cận chân lý. Ngày nay, cần lưu ý đến những thành tựu của nhiều ngành khoa học khác nhau, và tùy theo điều kiện cụ thể mà vận dụng cho thích hợp.

Người bệnh đến với thầy thuốc với những triệu chứng cần được phát hiện bằng mọi cách một cách khách quan. Trước tiên người thầy thuốc phải dùng ngũ quan của mình để quan sát; sau đó kết hợp với những phương tiện kỹ thuật cận lâm sàng để tăng cường phát hiện những hiện tượng mà khả năng quan sát con người không làm được. Các xét nghiệm cận lâm sàng và thăm dò chức năng cho những kết quả khách quan, chính xác và nhạy hơn những điều mà bản thân thầy thuốc thu nhận được bằng ngũ quan của mình, song những kỹ thuật ấy cũng do con người làm ra nên chúng phải

được tuân thủ những quy tắc và điều kiện thực hiện thì mới có đủ sức tin cậy. Khả năng quan sát của người thầy thuốc chỉ có thể phát triển khi được tiếp xúc với người bệnh thường xuyên.

Sau khi có đầy đủ các dữ kiện ở người bệnh, người thầy thuốc hình thành trong trí óc của mình một mô hình bệnh lý nhất định. Đồng thời so sánh mô hình này với các mô hình khác (có được qua học tập, kinh nghiệm) để xem nó giống mô hình nào nhất và định hướng chẩn đoán phù hợp nhất. Như vậy chẩn đoán chỉ là một giả thuyết mà người thầy thuốc đặt ra dựa trên những quan sát khách quan thu được.

### *3.2.3. Chứng minh giả thuyết bằng các thực nghiệm*

Đây là bước bắt buộc, nhưng Y học cổ truyền đã không có điều kiện thực hiện mà chỉ dừng lại ở bước 1, tức là quan sát; rồi giải thích sau khi thử áp dụng "Y lý" của mình trong thực tiễn.

Các thực nghiệm khoa học thường xây dựng các mô hình thực nghiệm trên súc vật từ những quan sát lâm sàng để chứng minh cho các giả thuyết đề ra. Các thực nghiệm này được tiến hành chủ động cấp diễn hoặc trường diễn, cho các hình ảnh bệnh lý sinh động theo thời gian thực nghiệm. Thực nghiệm có thể tiến hành trên từng tổ chức, từng cơ quan cô lập và trên cơ thể nguyên vẹn; hoặc phối hợp với nhau và tiến hành trên cơ thể sống (in vivo) hoặc trong ống nghiệm (in vitro).

Nếu chẩn đoán đúng thì quyết định được biện pháp điều trị thích hợp và bệnh khỏi. Như vậy điều trị cũng là một bằng chứng thực nghiệm. Cần lưu ý bằng chứng này cũng có những điều kiện riêng của nó. Ví dụ sức đề kháng của cơ thể cần thiết cho quá trình tự khỏi của bệnh, hỗ trợ cho người thầy thuốc cũng như điều trị và làm cho quá trình tự lành bệnh được nhanh hơn. Cũng có bệnh tuy chẩn đoán ra nhưng khoa học hiện nay vẫn chưa điều trị khỏi. Cuối cùng nếu bệnh quá nặng, điều trị không phù hợp thì người bệnh chết và phương pháp giải phẫu thi thể và chẩn đoán sinh thiết là một bằng chứng thực nghiệm vô cùng quý giá. Muốn có kết quả cần thiết phải có các phương pháp đúng, Claude Bernard: "Chỉ có những phương pháp tốt mới cho phép chúng ta phát triển và sử dụng tốt hơn những khả năng mà tự nhiên đã phú cho chúng ta". Muốn vậy phải có được những nhận xét lâm sàng chính xác, khách quan; đề ra những giả thuyết đúng đắn, khoa học; tìm các phương pháp thực nghiệm thích hợp để chứng minh cho sự phù hợp giữa thực tế lâm sàng và giả thuyết đã nêu; từ đó rút ra được những quy luật chung nhất của bệnh lý và cuối cùng là ứng dụng rộng rãi và có hiệu quả trong thực tế (đối với công tác phòng bệnh và điều trị).

### *3.3. Đức tính phải có*

Nhà nghiên cứu cần có nhiều đức tính nhưng cần phải có 3 đức tính cơ bản nhất

- Tỷ mỉ: Nhất là trong bước quan sát

- Chính xác: Giác quan và máy móc đều có sai số lớn hay nhỏ, phải thực hiện các đo đạc với độ chính xác cao nhất có thể.

- Trung thực: Khi quan sát, đề ra giả thuyết hoặc khi làm thực nghiệm để chứng minh càng trung thực càng dễ dàng thành công và càng nhiều cơ hội tiếp cận chân lý.

### *3.4. Vận dụng phương pháp thực nghiệm trong lâm sàng*

Người cán bộ y tế là người làm khoa học, quá trình khám để phát hiện đúng bệnh giống như quá trình phát hiện chân lý, nghĩa là tuân thủ theo đúng các bước đi trên. Chẩn đoán bệnh, chẩn đoán chăm sóc hay nhận định tình trạng bệnh thực chất là ứng dụng các bước của phương pháp thực nghiệm để tăng khả năng tìm ra được chân lý. Tác phong và đức tính của người cán bộ y tế trong trường hợp này vẫn là tỉ mỉ, chính xác, trung thực.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày 3 tính chất của môn sinh lý bệnh học?
2. Liệt kê 3 bước trong phương pháp thực nghiệm của sinh lý bệnh?
3. Sau khi học phương pháp thực nghiệm, để làm tốt công tác thì đức tính cần phải có của cán bộ y tế là gì?

## BÀI 2

# KHÁI NIỆM VỀ BỆNH

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được quan niệm hiện nay về bệnh.
2. Trình bày được các đặc điểm cơ bản để hiểu về bệnh.
3. Phân biệt được bệnh, quá trình bệnh lý, trạng thái bệnh lý.

### NỘI DUNG

#### 1. Khái niệm về bệnh

Kể từ thời nguyên thủy của y học, trải qua trên 5000 năm, khái niệm về bệnh thay đổi theo thời gian, phụ thuộc chủ yếu 2 yếu tố:

- Trình độ văn minh của xã hội đương thời
- Thế giới quan (bao gồm cả triết học) của mỗi thời đại.

Trong một xã hội có thể đồng thời xuất hiện nhiều khái niệm về bệnh, kể cả những khái niệm đối lập nhau, đó là điều bình thường - nó nói lên những quan điểm học thuật khác nhau có thể cùng tồn tại trong khi chờ đợi sự ngã ngũ.

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

#### 1.1. Một số khái niệm trong lịch sử

##### 1.1.1. Thời nguyên thủy

Bệnh là sự trừng phạt của các đấng siêu linh đối với con người ở trần thế. Ở đây có sự lẫn lộn giữa bản chất của bệnh với nguyên nhân gây bệnh. Đáng chú ý là quan niệm này bước sang thế kỷ XXI vẫn tồn tại ở những bộ tộc lạc hậu hoặc một bộ phận dân cư trong xã hội văn minh. Tuy nhiên trên thực tế người nguyên thủy đã bắt đầu biết dùng thuốc mà không chỉ phó mặc số phận cho thần linh.

##### 1.1.2. Thời các nền văn minh cổ đại

#### \* Trung Quốc cổ đại:

Trong những thời kỳ cổ đại, mỗi nền văn minh đều có những triết lý khác nhau về vũ trụ, về con người, về sự sống... Chúng là cơ sở cho những khái niệm về bệnh của từng thời kỳ. Ví dụ như trong thời kỳ cổ Trung Hoa, quan niệm về vũ trụ là vạn vật đều do hai lực là âm, dương và năm nguyên tố là ngũ hành hình thành (kim, mộc, thủy, hỏa, thổ). Con người một thứ tiểu vũ trụ nên mọi trạng thái đều phụ thuộc vào trạng thái cân bằng giữa hai lực và ngũ hành ấy.

Các nhà y học Trung Quốc cổ đại cho rằng: *Bệnh là sự mất cân bằng âm, dương và sự rối loạn quan hệ tương sinh tương khắc của ngũ hành trong cơ thể.*

Lý luận âm dương ngũ hành có vẻ mơ hồ, trừu tượng nhưng các thầy thuốc Đông y khi áp dụng vào trong điều trị bệnh đã thu được kết quả rất khả quan, không thể phủ nhận.



### \* Hy Lạp và La Mã cổ đại

Có hai trường phái lớn:

- **Trường phái Pythagore** (600 năm trước CN) cho rằng: Trong cơ thể có 4 yếu tố Thổ (khô), Khí (ấm), Hỏa (nóng), Thủy (lạnh) phù hợp về tỷ lệ và sự cân bằng sẽ tạo ra sức khỏe và ngược lại sẽ sinh bệnh. Cách chữa bệnh: cũng là điều chỉnh lại, bổ sung cái thiếu và yếu, kiềm chế cái mạnh và thừa.

- **Trường phái Hyppocrate** (500 năm trước CN), không chỉ thuần túy như trường phái trên mà còn trực tiếp quan sát cơ thể sống. Ông cho rằng cơ thể có 4 dịch tồn tại theo tỷ lệ riêng, có quan hệ cân bằng với nhau để tạo ra sức khỏe, đó là:

+ Máu đỏ: do tim sản xuất, mang tính nóng; ông nhận xét rằng khi cơ thể bị sốt thì tim đập nhanh và da đỏ. Đó là do tim tăng cường sản xuất máu đỏ.

+ Dịch nhầy: do não sản xuất, mang tính lạnh; ông nhận xét rằng khi cơ thể bị lạnh thì dịch mũi chảy ra rất nhiều.

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

+ Mật vàng: do gan sản xuất, mang tính khô

Bệnh phát sinh là do mất cân bằng về tỷ lệ và quan hệ giữa 4 loại dịch đó. Lý thuyết của Hyppocrate có ảnh hưởng rất lớn đối với y học châu Âu thời cổ đại. Bản thân ông là nhà y học cổ truyền vĩ đại, có công lao rất lớn, ví dụ đã tách y học khỏi ảnh hưởng của tôn giáo, chủ trương chẩn đoán bằng phát hiện triệu chứng khách quan, đề cao đạo đức y học, ông cũng là tác giả của “lời thề thầy thuốc” truyền tụng đến ngày nay. Bằng những quan sát và thực nghiệm là nền tảng cho y học sau này, Ông được coi là ông tổ của ngành Y học nói chung.

### \* Các nền văn minh khác

- Cổ Ai cập: Bệnh là do hít phải khí “xấu” và không trong sạch

- Cổ Ấn Độ: Ảnh hưởng của đạo Phật, đạo Phật cho rằng con người có linh hồn, nếu nó còn ngự trị trong thể xác là sống, đe dọa thoát khỏi thể xác là bệnh, thoát hẳn khỏi thể xác là chết.

### 1.1.3. Thời kỳ Trung cổ và Phục hưng

\* **Thời kỳ Trung cổ IV - XII**: Bệnh là sự trừng phạt của Chúa đối với tội lỗi của con người. Thời này những nhà y học có quan điểm tiến bộ bị ngược đãi

\* **Thời kỳ Phục hưng (thế kỷ XVI - XVII)**, Y học có nhiều bước tiến nhảy vọt, có nhiều thuyết ra đời đặt nền móng cho y học hiện đại. Các thuyết đều cố vận dụng những thành tựu mới nhất của các khoa học khác.

- Thuyết cơ học: Cơ thể như một cỗ máy, bệnh được ví như sự trục trặc của máy móc.

- Thuyết hóa học: Bệnh tật là do sự thay đổi tỷ lệ các hóa chất trong cơ thể, hoặc sự rối loạn của các phản ứng hóa học.

- Thuyết lực sống: Lực sống (lực làm cho sinh vật sống và không thối rữa) cũng chi phối sức khỏe và bệnh tật của cơ thể bằng lượng và chất của nó.

1.1.4. *Thế kỷ XVIII – XIX*: Đây là thời kỳ phát triển của y học hiện đại, với sự vững mạnh của Giải phẫu học và Sinh lý học. Rất nhiều quan niệm về bệnh ra đời dựa trên những kết quả đã được thực nghiệm kiểm tra và khẳng định

- Thuyết bệnh lý tế bào: Bệnh là do các tế bào bị tổn thương, hoặc các tế bào tuy lành mạnh nhưng thay đổi về số lượng, vị trí và thời điểm xuất hiện.

- Thuyết rối loạn hằng định nội môi: Claud Benard (nhà sinh lý học thiên tài) cho rằng: Bệnh xuất hiện khi có rối loạn hằng định nội môi trong cơ thể.

- Freud (1856- 1939) cho rằng: Bệnh là do rối loạn và mất cân bằng giữa ý thức, tiềm thức, bản năng.

## 1.2. **Quan niệm về bệnh hiện nay**

### 1.2.1. *Những yếu tố liên quan*

\* Hiểu biết về bệnh qua các quan niệm về sức khỏe

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

- Các nhà Y học cho rằng: “Sức khỏe là tình trạng lành lặn của cơ thể về cấu trúc, chức năng, cũng như khả năng điều hòa giữa cân bằng nội môi, phù hợp và thích nghi với sự thay đổi của ngoại cảnh.

### 1.2.2. *Mức trừu tượng và mức cụ thể trong định nghĩa về bệnh*

\* Mức trừu tượng cao nhất khi xác định tổng quát về bệnh

- “Bệnh là tình trạng tổn thương hoặc rối loạn về cấu trúc và chức năng, dẫn tới mất cân bằng nội môi và giảm khả năng thích nghi với ngoại cảnh”

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

Định nghĩa này phải bao hàm được mọi bệnh lý từ rất nhỏ đến lớn.

\* Giảm mức trừu tượng hơn nữa, người ta định nghĩa bệnh như trong quá trình bệnh lý chung.

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

\* Tăng mức cụ thể hơn nữa, khi ta cần xác định loại bệnh

Nói khác, đó là quan niệm coi mỗi bệnh như một “đơn vị phân loại”. Ví dụ viêm phổi (không phải viêm nói chung), sốt thương hàn (không phải sốt nói chung), bệnh ung thư da (không phải quá trình u nói chung)...

- Định nghĩa hiện nay đang được lưu hành là: “*Bệnh là bất kỳ sự sai lệch nào về cấu trúc và chức năng của bất kỳ bộ phận, cơ quan, hệ thống nào của cơ thể biểu hiện bằng một bộ triệu chứng đặc trưng giúp cho thầy thuốc có thể chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt, mặc dù nhiều khi ta chưa rõ về nguyên nhân, về bệnh lý học và tiên lượng*” (Từ điển Y học Dorlands 2000).

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

### **3. Một số điểm cần chú ý để hiểu khái niệm bệnh**

Theo tiến hóa luận, mọi sinh vật khởi điểm từ những chất hữu cơ, được tổ chức lại thành các sinh vật bậc thấp (cơ thể đơn bào) rồi tiếp tục tiến hóa thành các sinh vật bậc cao (cơ thể đa bào). Sinh vật bậc cao với những cơ quan có những hoạt động biệt hóa và chức năng khác nhau nhưng đều nhằm đến một mục đích chung là duy trì sự sống cho cơ thể sinh vật đó. Vì vậy, từ thế giới vi mô sang vĩ mô, tất cả những màng ngăn cách (màng nhân, màng tế bào, màng mạch, da,...) chỉ có tính chất tương đối do chúng có quan hệ trao đổi chất, quan hệ tác động qua lại ảnh hưởng lẫn nhau nhưng vẫn giữ được tính chất riêng của nó. Như thế, sinh vật nói chung và con người nói riêng có tính thống nhất giữa nội môi và ngoại môi. Thống nhất nhưng vẫn có mâu thuẫn vì ngoại môi thì luôn luôn thay đổi, biến động trong khi nội môi thì đòi hỏi một sự ổn định để có thể hoạt động bình thường. Muốn duy trì được sự ổn định của nội môi, cơ thể phải có khả năng thích nghi bù trừ. Quan niệm như thế sẽ giúp cho người thầy thuốc có được một thái độ xử lý đúng về bệnh trong thực tế cuộc sống như sau:

#### **2.1. Bệnh có tính chất của một cân bằng mới kém bền vững**

Sự hằng định của nội môi là kết quả của một cân bằng sinh lý: sinh sản = hủy hoại. Ví dụ glucose máu, hồng cầu,... Khi cơ thể bị bệnh vẫn có một sự cân bằng, đó là cân bằng bệnh lý:

- Yếu tố gây bệnh (hủy hoại bệnh lý = Phản ứng cơ thể (phòng ngự sinh lý). Cân bằng bệnh lý là một cân bằng kém bền, thay đổi theo hướng hồi phục về cân bằng sinh lý (nếu cân bằng lệch về phòng ngự sinh lý) hoặc diễn tiến theo chiều hướng ngày càng trầm trọng để đi đến kết thúc là tử vong (nếu cân bằng nghiêng về hủy hoại bệnh lý).

Tóm lại, yếu tố gây bệnh tác hại lên cơ thể sống làm rối loạn hoạt động bình thường kéo cơ thể về một chiều, phản ứng cơ thể qua sự phòng ngự, kéo cơ thể về chiều đối nghịch. Kết quả sẽ tạo ra một cân bằng mới kém bền vì, hoặc đưa đến hồi phục hoặc đi đến tử vong.

Thái độ cân có: Tôn trọng cân bằng sinh lý. Điều trị là nhằm hạn chế những hiện tượng hủy hoại bệnh lý, tăng cường sự phòng ngự sinh lý nhằm đưa cơ thể bị bệnh sớm trở về lại cân bằng sinh lý bình thường.

#### **2.2. Bệnh giới hạn khả năng thích nghi của cơ thể**

Trong khi ngoại môi luôn luôn thay đổi mà nội môi lại đòi hỏi một sự hằng định để hoạt động. Tình trạng đó bắt buộc cơ thể bình thường phải luôn luôn tìm cách vận dụng những cơ chế thích nghi mạnh mẽ để đối phó lại với những thay đổi thường xuyên và đột ngột của môi trường và hoàn cảnh sống.

Khi cơ thể bị bệnh, khả năng thích nghi vẫn còn song rõ ràng nó đã bị hạn chế rất nhiều. Ví dụ khả năng điều hòa nhiệt ở người bị sốt, khả năng điều hòa glucose máu trên những bệnh nhân xơ gan,...

Thái độ cần có: Xem trọng công tác phòng bệnh, khuyến khích việc rèn luyện thân thể (nhằm tăng sự thích nghi), bảo vệ khả năng thích nghi của cơ thể, hạn chế những kích thích quá mạnh.

### **2.3. Bệnh hạn chế sinh hoạt bình thường**

- Con người là một động vật sống có tổ chức thành cộng đồng, xã hội. Do vậy, phải xem xét bệnh dưới góc cạnh này để thấy rằng: Bệnh làm giới hạn khả năng học tập, lao động, sáng tạo. Bệnh ảnh hưởng đến sinh hoạt cá nhân và làm tăng phí tổn của xã hội qua công tác y tế.

- Thái độ cần có: Công tác phòng chống phải nhằm trước tiên vào những bệnh có tính chất xã hội, áp dụng phương châm phòng bệnh trong điều trị để trả bệnh nhân về sinh hoạt bình thường sớm và ưu tiên bảo tồn những cơ quan chức năng.

- Tóm lại, một quan niệm đúng sai về bệnh sẽ quyết định thái độ đúng sai trong công tác đấu tranh chống lại bệnh tật. Cho nên khi quan niệm về bệnh, chỉ nên chú trọng đến những khái niệm có tính thực dụng hơn là những khái niệm mang nhiều tính chất triết lý nhưng lại có tác dụng tiêu cực, hạn chế việc ứng dụng trong thực tế.

### **4. Cách xếp loại bệnh**

Có nhiều cách phân loại, trên thực tế người ta phân loại bệnh theo

- Cơ quan mắc bệnh: bệnh tim, bệnh gan, bệnh thận,...
- Nguyên nhân gây bệnh: bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nghề nghiệp,...
- Tuổi và giới: Bệnh sản phụ, bệnh nhi, bệnh tuổi già,...
- Sinh thái, địa dư: Bệnh xứ lạnh, bệnh nhiệt đới,...
- Bệnh sinh: bệnh dị ứng, bệnh tự miễn,...

### **5. Các thời kỳ của một bệnh**

Diễn hình, một bệnh có thể trải qua 4 thời kỳ:

- **Thời kỳ ủ bệnh (tiềm tàng):** không có biểu hiện lâm sàng. Nhiều bệnh cấp tính có thể không có thời kỳ này (bỏng, điện giật,...).

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

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

- **Thời kỳ kết thúc:** Có thể khác nhau tùy bệnh, tùy cá thể bệnh nhân: khỏi, chết, di chứng, trở thành mạn tính,...

### **6. Quá trình bệnh lý và trạng thái bệnh lý**

#### **6.1. Quá trình bệnh lý:**

- Là một tập hợp các phản ứng tại chỗ và toàn thân trước tác nhân gây bệnh, diễn biến theo thời gian, dài hay ngắn là tùy sự tương quan giữa yếu tố gây bệnh và tính đề kháng của cơ thể.

- Quá trình bệnh lý có thể vẫn diễn biến khi đã hết nguyên nhân. Ví dụ: Bỏng, viêm, sốt...

## **6.2. Trạng thái bệnh lý**

- Cũng là quá trình bệnh lý, nhưng diễn biến hết sức chậm (năm, thập kỷ), có khi được coi như không diễn biến.

- Ví dụ: Một cánh tay bị liệt vĩnh viễn là một quá trình bệnh lý vì các cơ teo dần theo thời gian. Nhưng khi nó đã teo tới đa có thể được coi là trạng thái bệnh lý. Khi một sẹo đã hình thành đầy đủ cũng coi là một trạng thái bệnh lý.

- Thường thì trạng thái bệnh lý là hậu quả của quá trình bệnh lý. Đôi khi trạng thái bệnh lý chuyển thành quá trình bệnh lý.

## **LƯỢNG GIÁ**

1. Thế nào là một bệnh, thế nào là một quá trình bệnh lý? Cho ví dụ và ứng dụng thực tiễn?
2. Thế nào là một trạng thái bệnh lý? Cho ví dụ?
3. Tại sao: Bệnh có tính chất là một cân bằng kém bền vững? Cho ví dụ?
4. Giải thích tại sao: Bệnh giới hạn khả năng thích nghi của cơ thể? Biện pháp và thái độ ứng xử cần và nên làm với người bệnh?

# BÀI 3

## KHÁI NIỆM VỀ BỆNH NGUYÊN

### MỤC TIÊU :

1. Trình bày được khái niệm về bệnh nguyên.
2. Trình bày được mối quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh, quy luật nhân quả trong bệnh nguyên.
3. Trình bày được nguyên nhân trong và ngoài của các loại bệnh nguyên.

### NỘI DUNG

#### 1. Khái niệm về bệnh nguyên

Từ thời văn minh cổ đại, con người đã biết được nhiều nguyên nhân gây ra các bệnh khác nhau trong những điều kiện khác nhau, nhưng mãi đến thế kỷ XIX, Y học mới rút ra được một số quy luật tác động của nguyên nhân gây bệnh - môn bệnh nguyên học mới hình thành và phát triển, đóng góp ngày càng to lớn cho lý luận và thực tiễn phòng, chữa bệnh, chăm sóc, bảo vệ sức khỏe con người.

Paplop đã nói: “Vấn đề phát hiện những nguyên nhân gây bệnh là một vấn đề cơ bản trong y học và chỉ khi nào biết rõ những nguyên nhân ấy mới tiến hành điều trị được chính xác; hơn nữa mới ngăn ngừa chúng đột nhập vào cơ thể. Và điều này là quan trọng bậc nhất”.

##### 1.1. Định nghĩa

Bệnh nguyên là môn học nghiên cứu về nguyên nhân gây bệnh và các điều kiện ảnh hưởng tới nguyên nhân trong phát sinh bệnh.

Bệnh nguyên có vai trò quan trọng về lý luận và thực tiễn.

- 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 để có phương hướng nghiên cứu và hành động.

- Về thực tiễn: biết rõ nguyên nhân và các điều kiện gây bệnh thì đề ra được các biện pháp phòng và trị bệnh có hiệu quả.

##### 1.2. Quan niệm chủ yếu trước đây về bệnh nguyên

###### 1.2.1. Thuyết nguyên nhân đơn thuần (một nguyên nhân)

Thuyết này cho một bệnh là do một nguyên nhân quyết định và chỉ một nguyên nhân ấy thôi cũng đủ để gây ra bệnh. Thuyết nguyên nhân đơn thuần phát triển từ thời Pasteur và Kock phát hiện vi khuẩn là nguyên nhân gây nên một số bệnh. Phát hiện ấy làm cho giới nghiên cứu thời bấy giờ đi đến thái độ cực đoan, cho rằng vi khuẩn là nguyên nhân của mọi bệnh tật, có vi khuẩn là có bệnh. Thực tế chứng minh ngược lại rằng có nhiều bệnh không do vi khuẩn gây ra và có thể có sự hiện diện của vi khuẩn nhưng không xảy ra bệnh.

Thuyết này phiến diện vì đã quá chú trọng đến nguyên nhân mà tách cơ thể sống ra khỏi môi trường sống tức các điều kiện cho bệnh phát sinh.

Thuyết cũng không đề cập đến cơ chế bảo vệ của cơ thể và phủ nhận các ảnh hưởng quan trọng khác trong bệnh nguyên học.

### 1.2.2. Thuyết điều kiện gây bệnh

- Ngược với thuyết nguyên nhân đơn thuần, thuyết điều kiện cho rằng bệnh phát sinh là do tác dụng tổng hợp của nhiều điều kiện khác nhau (trong đó có cả nguyên nhân) và chúng có tác dụng như nhau, không có điều kiện nào là chính, điều kiện nào là phụ cả. Do quan niệm đơn giản như trên, thuyết không phản ánh được tính đặc hiệu của bệnh.

- Thuyết này mang rất nhiều tính chất tiêu cực do nó đưa ra cùng một lúc nhiều điều kiện cần phải thỏa mãn thì mới giải quyết được vấn đề bệnh tật.

- Do không phân biệt được nguyên nhân và điều kiện hoặc không phân biệt được vai trò của mỗi yếu tố trong quá trình gây bệnh nên có ảnh hưởng xấu đến công tác phòng bệnh và điều trị.

### 1.2.3. Thuyết thể tạng

Thuyết thể tạng cho nguyên nhân gây bệnh là do đặc điểm của cơ thể người bệnh, là do thể tạng (terrain = cơ địa) của họ, do di truyền. Cơ sở của thuyết này là từ thuyết di truyền máy móc, không kể đến các yếu tố ngoại cảnh, là cơ sở cho thuyết phân biệt chủng tộc và những quan niệm duy tâm về bệnh phát triển.

Cũng giống như hai thuyết trên, thuyết này cũng phiến diện và tiêu cực vì nó cho rằng không thể làm gì được với một bệnh đã được "chương trình hóa" từ trước khi con người sinh ra.

Tuy nhiên cũng cần chú ý phân biệt rằng: có trường hợp thể tạng là điều kiện thuận lợi cho bệnh phát triển, có trường hợp thể tạng chính là nguyên nhân của bệnh.

## 2. Quan niệm hiện nay về bệnh nguyên

### 2.1. Mối quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh

- Nguyên nhân quyết định, điều kiện phát huy tác dụng của nguyên nhân.

+ Không có nguyên nhân thì bệnh không thể phát sinh, có nguyên nhân nhưng thiếu điều kiện thì bệnh chưa phát sinh được.

Ví dụ bệnh lao chỉ xuất hiện khi có sự hiện diện của vi trùng Koch, nhưng sự hiện diện của vi trùng Koch chưa đủ để gây ra bệnh nếu thiếu các điều kiện như suy giảm sức đề kháng của cơ thể, suy dinh dưỡng,...

+ Nguyên nhân quyết định tính đặc hiệu của bệnh. Nguyên nhân và những điều kiện nhất định gây nên một bệnh gọi chung là các yếu tố bệnh nguyên.

- Trong những hoàn cảnh nhất định, nguyên nhân có thể trở thành điều kiện. Trong hoàn cảnh này, yếu tố bệnh nguyên này đóng vai trò nguyên nhân nhưng trong hoàn cảnh khác cũng chính nó lại đóng vai trò điều kiện.

Ví dụ ăn uống kém chất bổ dưỡng, thiếu vệ sinh là nguyên nhân dẫn đến suy dinh dưỡng nhưng lại là điều kiện làm dễ cho các bệnh nhiễm khuẩn xảy ra.

## **2.2. Quy luật nhân quả trong bệnh nguyên học**

- Mỗi hậu quả đều có nguyên nhân và nguyên nhân có trước hậu quả. Nếu xem bệnh là hậu quả thì phải có nguyên nhân nhất định nào đó tác động và nguyên nhân ấy đã tác động trước khi bệnh xảy ra.

Quan niệm này có ý nghĩa quyết định luận trong bệnh lý học. Mặc dù trong y học hiện còn rất nhiều bệnh chưa rõ nguyên nhân, nhưng điều đó không có nghĩa là do những bệnh ấy không có nguyên nhân mà do trình độ khoa học chưa cho phép tìm ra nguyên nhân. Khoa học phát triển không ngừng, mỗi ngày cái chưa biết phải lùi dần nhường chỗ cho cái đã biết. Tin tưởng vào quyết định luận khoa học sẽ làm tăng tính tích cực nghiên cứu về nguyên nhân và các điều kiện gây bệnh, tránh được quan niệm duy tâm thần bí về bệnh.

- Có nguyên nhân nhưng không nhất thiết có hậu quả nếu như không có điều kiện. Do tính chất phức tạp của hiện tượng sống, phản ứng tính của sinh vật phụ thuộc vào nhiều điều kiện (yếu tố gây bệnh thường là bên ngoài nên muôn hình muôn vẻ và yếu tố điều kiện thường là ở bên trong nên cực kỳ phức tạp) do vậy phản ứng tính thay đổi tùy theo từng cá thể mà ta thường gọi là yếu tố cơ địa. Vậy quy luật nhân quả đơn thuần không hoàn toàn đúng trong y học.

- Cùng một nguyên nhân có thể có những hậu quả khác nhau tùy điều kiện cụ thể. Cùng một loại vi khuẩn nhưng tùy nơi tác dụng và tùy thuộc đáp ứng cơ thể mà hậu quả là bệnh cảnh có thể khác nhau. Người làm công tác phòng chống bệnh phải vận dụng sự hiểu biết của mình để từ những hậu quả khác biệt nhau đó tìm thấy được nguyên nhân hay nói cách khác phân biệt được hiện tượng (hậu quả) với bản chất (nguyên nhân)

- Một hậu quả có thể do nhiều nguyên nhân gây ra. Viêm, sốt là những quá trình bệnh lý điển hình nhưng lại do rất nhiều nguyên nhân khác nhau gây nên. Đây chính là khó khăn của người cán bộ y tế trong việc chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh. Cần phải tìm hiểu vai trò của nguyên nhân và hậu quả trong những điều kiện cụ thể vật chất và tinh thần của người bệnh đặc biệt là những điều kiện xã hội vì không thể tách rời môi trường mà trong đó sự kiện xảy ra.

Như vậy, khái niệm về bệnh nguyên học phải có tính chất toàn diện, nó nhìn nhận cả vai trò của nguyên nhân, điều kiện, thể tạng song mỗi yếu tố có tầm quan trọng và vị trí nhất định trong quá trình gây bệnh.

Ngăn ngừa nguyên nhân, hạn chế tác dụng của điều kiện, tăng cường hoạt động tốt của thể tạng là toàn bộ sự tích cực của công tác điều trị và dự phòng.

## **2.3. Xếp loại bệnh nguyên**

### **2.3.1. Nguyên nhân bên ngoài**

- Yếu tố cơ học: chấn thương, sức ép
- Yếu tố vật lý học: Nhiệt độ, tia phóng xạ, nước, dòng điện, áp suất, âm thanh, ánh sáng,...
- Yếu tố hóa học: acid, kiềm, kim loại nặng, hóa chất độc hại (thuốc trừ sâu, thuốc diệt cỏ...



- Yếu tố sinh học: Các sinh vật từ đơn bào đến đa bào, rất nhiều loại có thể gây bệnh cho người. Có thể kể từ các loại thảo mộc như nấm đến các loại như virus, vi khuẩn và ký sinh vật. Trong yếu tố sinh học đặc biệt phải kể đến yếu tố con người. Con người cũng là yếu tố bệnh nguyên thông qua yếu tố xã hội.

- Yếu tố xã hội: Con người là một sinh vật tổ chức thành xã hội, có lao động, có tiến hóa, có mục đích đấu tranh với thiên nhiên để cải thiện cuộc sống. Thực vậy, vấn đề bệnh lý có liên quan chặt chẽ với sự tiến triển của xã hội, với tổ chức xã hội và với yếu tố tâm lý xã hội.

### 2.3.2. Nguyên nhân bên trong

- Yếu tố di truyền: Bệnh di truyền

- Yếu tố thể tạng: Thể tạng hay cơ địa là tổng hợp các đặc điểm chức năng và hình thái của cơ thể, hình thành nên trên cơ sở di truyền và quyết định phản ứng tính của cơ thể đối với tác nhân bên ngoài.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trong các thuyết về bệnh nguyên, anh/chị thấy thuyết nào có cơ sở khoa học hơn cả? Tại sao?
2. Trình bày mối quan hệ giữa nguyên nhân gây bệnh và điều kiện gây bệnh?
3. Trình bày mối quan hệ nhân quả trong bệnh nguyên học?

# BÀI 4

## KHÁI NIỆM VỀ BỆNH SINH

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của bệnh nguyên trong quá trình bệnh sinh
2. Trình bày được các yếu tố của cơ thể ảnh hưởng đến quá trình bệnh sinh
3. Giải thích được sự hình thành vòng xoắn bệnh lý và ý nghĩa thực tiễn
4. Phân tích được những cách kết thúc quá trình bệnh sinh

### NỘI DUNG

#### 1. Khái niệm về bệnh sinh

##### 1.1. Định nghĩa

Bệnh sinh học (Pathogenesis) là môn học nghiên cứu về cơ chế phát sinh, phát triển, tiến triển và kết thúc của bệnh. Nếu như bệnh nguyên học là nhằm nghiên cứu bệnh tật do đâu mà có thì bệnh sinh học lại nghiên cứu bệnh tật xảy ra trong những trường hợp nào? yếu tố gây bệnh đã tác động lên cơ thể ra sao? quá trình bệnh lý diễn tiến như thế nào? tuân theo những quy luật gì?...

Trong điều trị học, nếu biết được nguyên nhân để điều trị là tốt nhất nhưng nếu không biết được nguyên nhân thì điều trị theo cơ chế bệnh sinh cũng có thể giúp ngăn chặn sớm những phát triển xấu của bệnh và có thể giúp hạn chế được những tác hại của nó.

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 tính phản ứng của cơ thể người bệnh.

##### 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. Ví dụ bỏng, chấn thương.

- Bệnh nguyên tồn tại suốt quá trình bệnh sinh: Làm nhiệm vụ mở màn xong, bệnh nguyên lại tiếp tục đi cùng bệnh sinh cho đến khi kết thúc. Bệnh bị loại trừ khi yếu tố bệnh nguyên bị loại bỏ. Ví dụ bệnh do nhiễm độc, nhiễm khuẩn.

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 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 đủ 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.

- 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.

## **2. Vai trò của cơ thể trong quá trình bệnh sinh**

### **2.1. Phản ứng tính của cơ thể**

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.

\* Những yếu tố dễ ảnh hưởng đến phản ứng tính:

- Tuổi: "mỗi tuổi mỗi bệnh" là nhận xét phổ biến trong dân gian. Thực vậy, một số bệnh là đặc thù của tuổi: trẻ em dễ mắc sởi, ho gà, đậu mùa,...các bệnh tim mạch, ung thư thường gặp ở tuổi già.

- Giới: một số bệnh thường gặp ở nam giới như loét dạ dày-tá tràng, nhồi máu cơ tim, ung thư phổi,... Ngược lại, hay gặp ở nữ các bệnh viêm túi mật, ung thư vú, u xơ hoặc ung thư tử cung, viêm phần phụ,... Điều này được giải thích do khác biệt về hoạt động thần kinh nội tiết hoặc do sự khác biệt về công việc làm, về sinh hoạt, thói quen hằng ngày, ...

- Hoạt động thần kinh nội tiết: ảnh hưởng rõ đến phản ứng tính và qua đó ảnh hưởng đến quá trình bệnh sinh.

+ Trên súc vật thí nghiệm khi gây hưng phấn thần kinh (bằng cafein hay phénamin) thì phản ứng viêm sẽ mạnh hơn so với các con vật bị ức chế thần kinh (bằng bromur).

+ Ở người, vào những lúc có thay đổi hoạt động nội tiết như dậy thì, tiền mãn kinh,... thường thấy thay đổi tính tình và cả phản ứng đối với những yếu tố bệnh nguyên nữa.

- Yếu tố tâm lý học: Lời nói, thái độ của những người xung quanh đặc biệt là của người cán bộ y tế 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 cán bộ y tế làm cho người bệnh yên tâm, tin tưởng, bệnh sẽ mau lành, tăng khả năng chịu đựng của con người với bệnh tật.

- Yếu tố môi trường: ngoại môi ảnh hưởng đến phản ứng tính qua những yếu tố như ánh sáng, nhiệt độ, áp lực, môi trường sống ... Ánh sáng quá mạnh, nhiệt độ cao làm cho thần kinh dễ hưng phấn. Tình trạng thiếu ăn, đặc biệt thiếu protid làm phản ứng sút kém, dễ nhiễm khuẩn. Ngày nay người ta chú ý đến nhịp sinh học của cơ thể vào các thời điểm trong ngày, tháng, năm để đưa thuốc vào cơ thể hoặc can thiệp phẫu thuật sao cho có hiệu quả cao nhất.

- 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.

- Dinh dưỡng: Đói và dịch thường đi đôi với nhau.

## **2.2. Ảnh hưởng qua lại giữa toàn thân và tại chỗ trong bệnh sinh**

- Toàn thân và tại chỗ: toàn thân khỏe mạnh thì sức đề kháng cục bộ sẽ tốt, do đó yếu tố gây bệnh sẽ khó xâm nhập vào hoặc nếu có thì cũng nhanh chóng bị loại bỏ. Vết thương cục bộ sẽ chóng lành nếu người bệnh được cung cấp đầy đủ chất dinh dưỡng.

- Tại chỗ và toàn thân: một tổn thương tại chỗ, gây nên bất cứ do yếu tố bệnh nguyên nào, xét cho cùng cũng sẽ ảnh hưởng đến toàn thân. Cho nên cần quan niệm rằng quá trình bệnh lý cục bộ là biểu hiện tại chỗ của tình trạng bệnh lý toàn thân.

- Vòng xoắn bệnh lý

+ Trong quá trình phát triển, bệnh thường tiến triển qua nhiều giai đoạn gọi là khâu, những khâu đó liên tiếp theo một trình tự nhất định và có liên quan mật thiết với nhau. Khâu trước là tiền đề, tạo điều kiện cho khâu sau hình thành và phát triển cho đến khi bệnh kết thúc. Chính bệnh sinh học nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của các khâu đó cũng như mối tương tác giữa chúng với nhau. Đặc biệt quan trọng là trong nhiều quá trình bệnh lý, các khâu sau thường tác động ngược trở lại khâu trước làm cho bệnh ngày càng nặng thêm gọi là vòng xoắn bệnh lý.

+ Như vậy, trong quá trình bệnh sinh, nguyên nhân ban đầu thường gây ra một số hậu quả nhất định, những hậu quả này lại trở thành nguyên nhân của những rối loạn mới và có thể dẫn tới những hậu quả khác hoặc tác động ngược trở lại. Nhiệm vụ của người thầy thuốc là phải phát hiện những khâu chính để điều trị thích đáng nhằm ngăn chặn vòng xoắn hoặc cắt đứt vòng xoắn bệnh lý để loại trừ những rối loạn và phục hồi chức năng.

## **3. Diễn biến của quá trình bệnh sinh**

### **3.1. Thời kỳ ủ bệnh**

Thời kỳ này bắt đầu từ khi nhân tố gây bệnh tác động lên cơ thể cho đến khi các triệu chứng bệnh lý đầu tiên xuất hiện. Trong thời kỳ này diễn ra cuộc đấu tranh tích cực giữa tác nhân gây bệnh và cơ thể sống, nhưng do khả năng thích ứng, phòng ngự của cơ thể còn mạnh nên chưa phát sinh rối loạn.

Trong thời kỳ ủ bệnh, nếu sức đề kháng của cơ thể mạnh, tiêu diệt được yếu tố gây bệnh thì bệnh sẽ không phát sinh nữa. Thời kỳ ủ bệnh dài hay ngắn là tùy theo từng loại bệnh, từ chỉ trong nháy mắt (dòng điện mạnh), đến vài phút (rắn độc cắn), đến vài ngày (sởi), hoặc vài tháng (bệnh dại), thậm chí có bệnh thời gian ủ bệnh đến vài năm (bệnh phong có thể đến 20 năm),...

Thời kỳ ủ bệnh có ý nghĩa quan trọng trong công tác dự phòng và điều trị. Trong thời kỳ này do khả năng phòng ngự sinh lý tốt, khả năng thích nghi của cơ thể còn rộng nên chưa có biểu hiện rối loạn hoạt động ra bên ngoài. Rèn luyện là một phương pháp làm cho lè thích nghi đó rộng thêm ra và làm cho bệnh khó phát triển. Cũng trong thời kỳ này, có thể tiến hành công tác kiểm dịch, cách ly và tiêm chủng dự phòng. Nếu bệnh kết thúc trong giai đoạn này thì gọi là bệnh ở thể ẩn.

### **3.2. Thời kỳ khởi phát**

Thời kỳ khởi phát bắt đầu từ khi xuất hiện triệu chứng bệnh lý đầu tiên cho đến khi bệnh toàn phát. Trong thời kỳ này, các triệu chứng chính chưa xuất hiện xong do khả năng thích ứng giảm, tính phản ứng của cơ thể đã thay đổi nên bắt đầu một số biểu hiện rối loạn nhẹ: bệnh nhân cảm thấy uể oải, khó chịu, kém ăn, sốt nhẹ,,...

Trong thời kỳ khởi phát, hoạt động chống đỡ của cơ thể được tăng cường như tăng sản xuất kháng thể, tăng hiện tượng thực bào, thần kinh thường bị ức chế (ức chế bảo vệ) nhằm làm cho tế bào khỏi bị suy kiệt.

Một số trường hợp bệnh có thể kết thúc ở giai đoạn này.

### **3.3. Thời kỳ toàn phát**

Thời kỳ này các triệu chứng xuất hiện rõ rệt, đầy đủ. Cơ thể đã ở vào một trạng thái hoàn toàn mới và một số dấu hiệu chứng tỏ sự thích ứng với hoàn cảnh mới đó như tăng chuyên hóa để tăng cung cấp năng lượng, để hàn gắn tổn thương, tăng hô hấp, tuần hoàn để đáp ứng nhu cầu của cơ thể bị bệnh.

Thời kỳ này ngắn dài tùy loại bệnh. Nhiều bệnh, nhất là bệnh nhiễm trùng cấp tính thường có một thời kỳ toàn phát nhất định: 9 ngày (viêm phổi), 8-10 ngày (sởi), 13-16 ngày (sốt phát ban),... Trái lại, một số bệnh thường là mạn tính, không có kỳ hạn nhất định (sốt rét, phong, giang mai).

Dựa vào tính chất, thời gian diễn tiến của bệnh, người ta phân biệt 3 thể:

- Thể cấp tính, kéo dài từ vài ngày đến vài tuần, triệu chứng rõ rệt, dễ phát sinh biến chứng, dễ tử vong.

- Thể bán cấp, kéo dài từ 3 đến 6 tuần, triệu chứng khá rõ song kém phần ác liệt hơn thể cấp.

- Thể mạn tính, kéo dài trên 6 tuần, diễn tiến từ từ, có thể là khởi phát hay kế tục tình trạng cấp. Triệu chứng có thể rõ song thường mờ mờ, chung chung, khó chẩn đoán. Nếu để lâu không phát hiện sẽ gây hậu quả tai hại, nghiêm trọng.

Thời kỳ toàn phát tùy thuộc nhiều yếu tố: sức đề kháng của cơ thể, bản chất của yếu tố gây bệnh, độc lực của nó, thời gian tác động và cách thức điều trị của người thầy thuốc.

### **3.4. Thời kỳ kết thúc**

Thời kỳ này có thể nhanh (viêm phổi) hoặc kéo dài (thương hàn).

Bệnh thường kết thúc dưới 4 hình thức:

#### **3.4.1. Khởi bệnh**

- Khởi hoàn toàn: khi sự thăng bằng của cơ thể với ngoại môi được khôi phục lại, toàn bộ triệu chứng bệnh lý sẽ biến mất, cấu tạo và chức phận của các cơ quan, tổ chức hồi phục hoàn toàn.

- Khởi không hoàn toàn: khi các triệu chứng chủ yếu đã hết nhưng cấu tạo và chức phận của cơ quan tổ chức vẫn còn in sâu dấu tích bệnh lý, không hoàn toàn hồi phục lại như trước hoặc để lại di chứng hoặc trạng thái bệnh lý.

#### **3.4.2. Tái phát, tái nhiễm, chuyển sang mạn tính:**

- Khi yếu tố gây bệnh lại có tác dụng trên cơ thể đã bị bệnh đó rồi. Mắc bệnh lại có thể là tái phát ngay sau khi vừa kết thúc bệnh (lao vừa điều trị khỏi nhưng do lao

lực, kém dinh dưỡng,...nên phát bệnh lại). Mắc bệnh lại có thể là tái nhiễm nghĩa là mắc lại bệnh cũ sau khi khỏi đã lâu (sốt rét đã điều trị khỏi nay tái nhiễm).

3.4.3. *Chết*: hay quá trình tử vong.

**\* Đặc điểm của quá trình tử vong**

- Quá trình tử vong bắt đầu do rối loạn tương hỗ của nhiều chức phận (tuần hoàn, hô hấp, chuyển hóa,...) nhất là rối loạn về các quá trình đồng hóa và dị hóa.

- Mỗi quan hệ tương hỗ nhiều chức phận bình thường được điều hòa bởi hệ thần kinh trung ương cho nên tử vong của cơ thể có liên quan đến sự chết của hệ thần kinh. Tổ chức thần kinh cao cấp (vỏ não) chết trước và sớm hơn tổ chức thần kinh bậc thấp (tủy sống), nói chung bộ phận nào của hệ thần kinh hình thành sớm nhất thì sẽ chết muộn nhất.

- Có 2 loại tử vong:

+ Tử vong sinh lý, thường xảy ra ở người cao tuổi, đó là kết quả của sự lão hóa.

+ Tử vong bệnh lý là một trong những phương thức kết thúc của bệnh tật.

Tử vong là sự kết thúc của sự sống, nhưng không phải tất cả các cơ quan tổ chức trong cơ thể đều ngưng hoạt động cùng một lúc, vẫn còn một số nào đó tiếp tục hoạt động trong một thời gian nữa, ngắn dài tùy thuộc từng bộ phận. Sau chết ruột vẫn tiếp tục co bóp, móng tay chân và tóc vẫn mọc, ...

**\* Các giai đoạn của quá trình tử vong (hấp hối)**

- Giai đoạn ngừng tạm thời Chức phận tuần hoàn và hô hấp ngừng tạm thời, mắt phản xạ mắt, đồng tử.

Quan trọng nhất trong thời kỳ này là tình trạng ức chế vỏ não lan đến hành tủy làm cho mọi hoạt động sống bị rối loạn hoàn toàn: dị hóa mạnh hơn đồng hóa. Thời kỳ này kéo dài khoảng 2-4 phút.

- Giai đoạn hấp hối

Cơ thể cố đấu tranh chống lại cái chết, hô hấp xuất hiện trở lại nhưng là loại thở chu kỳ (thở ngáp cá), tim đập lại nhưng yếu, phản xạ có thể tái xuất hiện và cũng có thể tỉnh lại. Trong thời kỳ này các trung tâm của hành tủy hoạt động đến mức tối đa để duy trì sự sống. Thời kỳ hấp hối kéo dài khoảng vài phút đến nửa giờ.

- Giai đoạn chết lâm sàng

Hoạt động của tim và phổi ngừng hẳn, lúc này thần kinh trung ương hoàn toàn bị ức chế do không còn quá trình oxy hóa vì rối loạn enzyme hô hấp. Thời gian chết lâm sàng tùy thuộc:

+ Tuổi: Tuổi trẻ kéo dài hơn tuổi già do cơ thể trẻ có nhiều dự trữ và khả năng chịu đựng cao hơn.

+ Nhiệt độ bên ngoài: Nhiệt độ càng thấp, thời gian này càng dài.

+ Tính chất quá trình tử vong: Chết đột ngột có thời gian chết lâm sàng dài hơn khi chết kéo dài.

+ Thời gian hấp hối: Thời gian hấp hối ngắn thì thời gian chết lâm sàng dài vì trong khi hấp hối, não phung phí nhiều năng lượng.

Thời gian chết lâm sàng trong điều kiện bình thường kéo dài khoảng 5-6 phút, bắt đầu từ lúc tim phổi ngừng hoạt động cho đến khi não có những tổn thương không hồi

phục.

- Giai đoạn chết sinh vật

Là giai đoạn cuối cùng của quá trình tử vong khi mọi khả năng hồi phục không còn nữa. Tổn thương chủ yếu vẫn là rối loạn hoạt động thần kinh trung ương. Trong chết sinh vật, không phải mọi cơ quan trong cơ thể cùng chết một lúc mà trước tiên là thần kinh cao cấp, sau đến các chức phận quan trọng như tuần hoàn, hô hấp,...

Vậy, phương pháp cấp cứu - hồi sinh muốn có kết quả phải can thiệp vào giai đoạn hấp hối hoặc giai đoạn chết lâm sàng. Trường hợp chết đột ngột diễn ra trên một cơ thể khoẻ mạnh, có thể cấp cứu hồi sinh được cả trong giai đoạn chết lâm sàng.

## LUỘNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của Bệnh nguyên trong quá trình bệnh sinh?
2. Trình bày vai trò của cơ thể trong quá trình bệnh sinh?
3. Trình bày Ảnh hưởng qua lại giữa toàn thân và tại chỗ trong bệnh sinh.

# BÀI 5

## SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH VIÊM

### MỤC TIÊU

1. Trình bày tóm tắt được các tế bào, hệ thống tham gia vào quá trình viêm cấp.
2. Trình bày được cơ chế các rối loạn vận mạch tại ổ viêm cấp.
3. Giải thích được cơ chế hình thành dịch rỉ viêm, các loại dịch rỉ viêm thường gặp.
4. Trình bày được mối liên quan giữa ổ viêm và toàn thân? Giải thích được vì sao viêm là phản ứng bảo vệ cơ thể.
5. Phân tích được mặt tốt mặt xấu của các rối loạn trong quá trình viêm

### NỘI DUNG

#### 1. Đại cương

##### 1.1. Khái niệm

Viêm được xem là một phản ứng phức tạp của cơ thể khởi phát sau khi bị tổn thương gây chết hoặc không gây chết tế bào. Viêm có thể được khởi phát khi có sự hiện diện của tế bào chết của túc chủ, vi khuẩn hoặc tế bào chết của ký sinh trùng, song dù do bất cứ nguyên nhân nào, viêm cũng có các biểu hiện lâm sàng: sưng, nóng, đỏ, đau và kèm theo các rối loạn chức năng của cơ quan bị viêm.

Các triệu chứng viêm đã được mô tả từ hơn 2000 năm trước công nguyên bởi Celcius bằng các từ rubor, calor, dolor, tumor. Đó là 4 biểu hiện của viêm: Sưng, nóng, đỏ, đau.

Từ thế kỷ XVIII, phản ứng viêm đã được nghiên cứu, từ đó đến nay khái niệm về viêm cũng có nhiều thay đổi:

- Đứng trên góc độ lâm sàng, người ta thường coi viêm như là đáp ứng có hại cho cơ thể vì viêm gây đau, nóng sốt...

Nhưng đứng trên quan điểm sinh lý bệnh học, viêm là một đáp ứng bảo vệ nhằm đưa cơ thể trở lại tình trạng trước khi bị tổn thương để duy trì hằng định nội môi.

Tuy nhiên, cũng giống như miễn dịch, khi đáp ứng viêm không phù hợp hoặc có sự gia tăng quá mức, viêm sẽ trở thành có hại cho túc chủ như đau đớn, tổn thương mô lành, rối loạn các chức năng.

Virchow (thế kỷ XIX) đã cho rằng viêm là phản ứng cục bộ, nhưng hiện tại người ta cho rằng viêm là biểu hiện cục bộ của một phản ứng toàn thân.

- Ngày nay, với sự phát triển của miễn dịch học, người ta thấy có sự liên quan giữa hiện tượng viêm và quá trình miễn dịch, viêm giúp cho cơ thể nhận biết được các yếu tố xâm nhập nhờ vai trò của các đại thực bào trong việc trình diện kháng nguyên (KN).

Viêm được phân thành 2 loại: viêm cấp và viêm mạn.

##### 1.2. Nguyên nhân gây viêm.



- Nguyên nhân từ bên ngoài: vi khuẩn là tác nhân gây viêm thường thấy nhất, ngoài ra còn có các yếu tố gây viêm khác: vật lý, hóa học, cơ học, sinh học (viêm gây ra do đáp ứng miễn dịch: sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể).

- Nguyên nhân từ bên trong: sự hoại tử tổ chức do nghẽn mạch, xuất huyết, viêm tắc động mạch, rối loạn thần kinh dinh dưỡng, miễn dịch (bệnh tự miễn).

## **2. Viêm cấp.**

Trong viêm cấp, các rối loạn tuần hoàn xảy ra sớm nhất, sự co các tiểu động mạch xảy ra trong khoảng thời gian rất ngắn, sau đó là sự dẫn các tiểu động mạch và tăng tính thấm thành mạch do có sự co thắt tế bào nội mô tạo thành khoảng hở giữa các tế bào tạo điều kiện cho sự thoát mạch tế bào và các protein huyết tương. Chúng giữ 2 vai trò (1) kích thích và điều khiển quá trình viêm và (2) tác động qua lại với các thành phần của đáp ứng MD.

Các tế bào gồm:

- BC trung tính, BC đơn nhân giữ vai trò thực bào - BC ái toan giữ vai trò kiểm chế phản ứng viêm

- Các tế bào khác bao gồm BC ái kiềm có vai trò như tế bào mast (sẽ trình bày dưới đây), tiểu cầu giữ vai trò cầm máu.

Các tế bào và tiểu cầu thực hiện các chức năng với sự hỗ trợ của 3 hệ thống protein huyết tương (plasma protein system) đó là hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin.

- Hệ thống bổ thể chẳng những hoạt hóa, hỗ trợ viêm và MD, đồng thời giữ vai trò quan trọng trong phá hủy tế bào (vi khuẩn).

- Hệ thống đông máu giữ vai trò bao vây VK và tác động qua lại với tiểu cầu chống chảy máu.

- Hệ thống kinin giúp cho kiểm soát tính thấm thành mạch. Globuline MD là thành phần thứ tư tham gia vào quá trình viêm. Vai trò của các tế bào và các hệ thống sẽ được trình bày lồng ghép trong các phần trình bày dưới đây:

### **2.1. Vai trò của tế bào**

Dưới tác động của các nguyên nhân gây viêm làm cho tế bào mast phóng hạt. Sự phóng hạt của tế bào mast có thể được kích thích bởi các tác nhân cơ học, vật lý (nhiệt độ, tia cực tím, tia xạ), hóa học (độc tố, các protease từ mô, các cationic protein, nọc độc của rắn, ong...) và do MD.

Khi đó tế bào mast phóng thích:

- Các chất có sẵn bao gồm histamine, chất hóa hướng động BC trung tính, chất hóa hướng động BC ái toan, đồng thời cũng có sự phóng thích serotonin từ tiểu cầu. Histamine được xem là chất trung gian tự nhiên trong viêm (natural mediator of inflammation). Histamine và serotonin có tác động (1) gây co thắt cơ trơn của các mạch máu lớn, dẫn các tiểu động mạch, dẫn các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch làm tăng lượng máu đến mô (2) co thắt tế bào nội mô gây tăng tính thấm thành mạch. Do các chất hóa hướng động BC được thu hút đến nơi bị tổn thương. BC trung tính (BCTT) đến làm

nhệm vụ thực bào. BC ái toan (BCAT) giữ vai trò quan trọng nhất là điều hòa các chất trung gian được phóng thích từ tế bào mast vì nó có chức năng thoái biến các amine hoạt mạch (vasoactive amine) như histaminase bất hoạt histamine, arylsulphatase B có tác động bất hoạt các leukotriene (LT).

- Tế bào mast tổng hợp các leucotriene và prostaglandin (PG), LT có tác động tương tự như histamine. Có 4 loại PG (E, A, F, B) tùy theo cấu trúc, trong đó PG thuộc nhóm E nhất là E1, E2 gây tăng tính thấm thành mạch, co thắt cơ trơn và dẫn tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Nhưng cũng có vài loại PG ức chế viêm, làm giảm phóng thích histamine từ tế bào mast và giảm sự phóng thích các enzyme từ lysosome của BCTT.

## **2.2. Vai trò của hệ thống protein huyết tương (plasma proteine systems).**

Hệ thống protein huyết tương bao gồm: hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin. Chúng có chung đặc điểm là ở dạng tiền enzyme và hoạt hóa theo kiểu dòng thác.

### **2.2.1. Hệ thống bổ thể (complement system)**

Có ít nhất 10 loại protein, chiếm 10% proteine của huyết tương, chúng giữ vai trò quan trọng trong viêm. Hệ thống bổ thể có lẽ giữ vai trò quan trọng nhất trong viêm. Khi hoạt hóa theo đường cổ điển (có sự kết hợp KN-KT) hay theo đường tắt (hoạt hóa bởi chất sinh học như vi khuẩn, vi nấm, nội độc tố) chúng sẽ có vai trò: (1) diệt khuẩn nhờ các thành phần cuối của hệ thống bổ thể (2) gia tăng phản ứng viêm nhờ các sản phẩm phụ như C3a, C5a khi hoạt hóa từ C1 đến C5 bao gồm sự opsonine hóa, hóa hướng động BC (chemotatic factor), làm tế bào mast phóng hạt (anaphylatoxin: phản vệ tố).

Tác động phản vệ tố của C3a, C5a sẽ bị bất hoạt bởi carboxy - peptidase B là enzyme có sẵn tự nhiên trong huyết tương, nhưng không làm mất đi tác động hóa hướng động.

### **2.2.2. Hệ thống đông máu (clotting system)**

Fibrin thoát ra khỏi lòng mạch do sự tăng tính thấm thành mạch tạo thành một mạng lưới để bắt giữ dịch viêm, vi khuẩn (VK) và các vật thể lạ. Như thế, hệ thống đông máu giữ 3 vai trò (1) ngăn sự phát tán của VK (2) giữ VK và vật lạ ở nơi mà hoạt động thực bào mạnh nhất (3) tạo thành bộ khung tạo điều kiện cho sự sửa chữa và lành vết thương.

Hệ thống đông máu có thể được hoạt hóa bởi nhiều chất từ nơi bị tổn thương và nhiễm khuẩn bao gồm collagen, protease, kallikrein, plasmin và nội độc tố của VK. Có hai chất fibrinopeptide có trọng lượng phân tử nhỏ được phóng thích từ fibrinogene khi fibrin được sản xuất nhất là fibrinopeptide B có tác động hóa hướng động đối với BC trung tính và tăng tính thấm thành mạch bởi sự gia tăng hiệu quả của bradykinin.

### **2.2.3. Hệ thống kinin (kinin system)**

Là hệ thống proteine thứ ba tham gia vào phản ứng viêm. Kinin căn bản là bradykinin, nó có các tác động (1) giãn mạch (2) cùng tác động với PG gây đau (3) gây co thắt cơ trơn ngoài mạch máu (4) gây tăng tính thấm thành mạch do cùng tác động với PG nhóm E trong giai đoạn sau của quá trình viêm (5) tăng hóa hướng động. Sự hoạt hóa khi prekallikrein chuyển thành kallikrein dưới tác động của prekallikrein activator

là chất sinh ra trong quá trình hoạt hóa yếu tố XII (Hageman). Kallikrein chuyển kininogene ( $\alpha$ 2globulin) thành bradykinin là một polypeptid có 9 acid amine. Bradykinin bị hủy hoại rất nhanh bởi kininase là enzyme có sẵn trong huyết tương và mô.

- Sự kiểm soát và tác động qua lại giữa các hệ thống protein huyết tương.

Như ở phần trên, ta thấy sự hoạt hóa các hệ thống protein tạo ra một số lượng lớn các chất có hoạt tính sinh học nhằm bảo vệ túc chủ chống lại sự nhiễm trùng. Có sự kiểm soát các quá trình này vì 2 lý do: (1) quá trình viêm rất quan trọng để bảo vệ và có nhiều cách để khởi phát nó (2) các chất có hoạt tính sinh học được tạo ra rất mạnh có thể gây tổn thương cho túc chủ do đó phải có nhiều cơ chế để bất hoạt và điều hòa nó.

Quá trình điều hòa và tác động qua lại rất phức tạp nên chỉ nêu lên để tham khảo. Sự kiểm soát có nhiều mức độ:

- Nhiều thành phần được hủy hoại bởi các enzyme trong huyết tương, ví dụ: C3a, C5a được hủy hoại bởi enzyme carboxypeptidase, LT và histamine được hủy hoại bởi các enzyme histaminase và aryl - sulfatase từ BCAT.

- Có nhiều chất để ức chế, bao gồm các chất đối kháng (antagonist) đối với histamine, kinin, bổ thể, kallikrein, plasmin.

- Hầu hết các quá trình kiểm soát có tác động qua lại giữa các hệ thống.

Như vậy, khi có phản ứng viêm đã được khởi phát, có sự hoạt hóa các loại tế bào với sự hỗ trợ của 3 hệ thống protein huyết tương gây những biến đổi chủ yếu như sau:

### **2.3. Những biến đổi chủ yếu trong viêm cấp**

Trong phản ứng viêm cấp bao giờ cũng có 4 hiện tượng đồng thời tồn tại và liên quan chặt chẽ với nhau:

- Rối loạn tuần hoàn: Bao gồm rối loạn vận mạch (vascular reaction), thành lập dịch viêm (exudation of plasma), bạch cầu xuyên mạch (emigration of WBC), hiện tượng thực bào (phagocytosis).

- Rối loạn chuyên hóa

- Tổn thương tổ chức

- Tăng sinh tế bào

#### **2.3.1. Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm**

- Là rối loạn xảy ra sớm nhất và dễ thấy nhất. Rối loạn tuần hoàn gồm 4 giai đoạn:

##### **2.3.1.1. Rối loạn vận mạch:**

• Phản ứng co mạch chớp nhoáng: phản ứng mạch máu xảy ra ngay từ lúc đầu có hiện tượng co các tiểu động mạch trong khoảng thời gian rất ngắn do hưng phấn thần kinh co mạch.

• Sau đó là xung huyết động mạch do giãn các tiểu động mạch gây tăng áp lực vi tuần hoàn theo cơ chế thần kinh (phản xạ sợi trục) và thể dịch. Cơ chế thể dịch có sự tham gia của các hóa chất trung gian lên mạch máu, trong vài phút sau khi bị tổn thương, có sự giãn mạch và tăng tính thấm là do có sự hiện diện của histamine. Histamine được phóng thích từ sự phóng hạt của tế bào mast và được coi là hóa chất tự nhiên trong viêm (natural mediator of inflammation). Nhưng histamine chỉ có tác dụng trong 30 phút đầu tiên, sau đó có sự xuất hiện của các chất gây giãn mạch khác, đó là các sản phẩm phụ

của bộ thể C3a, C5a, bradykinin và các sản phẩm từ acid arachidonic (các LT và PG) được tổng hợp từ tế bào mast.

- Nếu hiện tượng viêm tiếp tục thì có tình trạng giãn các mao tĩnh mạch, đó là giai đoạn xung huyết tĩnh mạch do các dây thần kinh vận mạch bị tê liệt và do các tác dụng của các chất gây giãn mạch.

- Sau cùng là tình trạng ứ máu, dòng máu lưu thông chậm do sự phối hợp của nhiều cơ chế gồm thần kinh cơ huyết quản bị tê liệt, tăng độ nhớt của máu, bạch cầu bám vào thành mạch gây tăng sự ma sát, phì đại của tế bào nội mô mạch máu. Ngoài ra khi giãn mạch đồng thời có sự tăng tính thấm thành mạch, nước thoát ra ngoài sẽ chèn ép thành mạch máu. Sự ứ trệ tuần hoàn gây nhiều rối loạn chuyển hóa, rối loạn dinh dưỡng tại ổ viêm.

2.3.1.2. Sự hình thành dịch viêm: Tại ổ viêm có sự thoát nước huyết tương ra khỏi thành mạch và ứ đọng ở khoảng gian bào. Sự thành lập dịch viêm là do:

- Sự tăng áp lực thủy tĩnh do xung huyết và ứ máu, áp lực thủy tĩnh có thể tăng gấp 7 lần, đẩy nước ra khỏi thành mạch ở khoanh mao mạch và đoạn đầu các tiểu tĩnh mạch.

- Sự tăng tính thấm thành mạch máu bởi các yếu tố gây giãn mạch và tăng tính thấm. Các chất gây tăng tính thấm thành mạch máu gồm:

- + Histamine (nhóm active amines)

- + Bradykinin (nhóm polypeptides) bradykinin có tác dụng cơ cơ trơn, tăng tính thấm thành mạch, tác động lên dây thần kinh cảm giác gây ra cảm giác đau.

- + Các prostaglandin E1, E2 (viết tắt PGE1, PGE2), Các leukotrien có bản chất là một phân tử lipid. Các leukotriene và prostaglandin có tăng tính thấm thành mạch mạnh là: PGE1, PGE2, LTC4, LTE4.

- + Các sản phẩm phụ của bộ thể như C3a, C5a.

2.3.1.3. Cơ chế của sự thoát huyết tương

Các yếu tố gây giãn mạch làm nở các nơi tiếp xúc giữa các tế bào nội mô tạo thành những khoảng trống, do tác dụng lên các thành phần co thắt của tế bào như actin, myosin, tropomyosin, alpha actinin, vinculin. Protein trong huyết tương thoát ra khỏi lòng mạch theo thứ tự trọng lượng phân tử từ nhỏ đến lớn là albumin, globulin, fibrinogen.

2.3.1.4. Thành phần của dịch viêm

Dịch viêm là loại dịch tiết (exudat). Trong dịch viêm có nhiều protein (> 25 mg/l; rivalta +), dịch viêm còn có nhiều bạch cầu trung tính và đại thực bào. Như vậy dịch viêm có kháng thể, bạch cầu, fibrinogen nên có thể tạo thành hàng rào phòng thủ để bao vây và tiêu diệt yếu tố gây viêm. Dịch viêm có tác dụng phòng ngự, nhưng cũng có thể gây ra nhiều rối loạn như: đau, nếu dịch viêm quá nhiều gây chèn ép gây rối loạn chức năng của cơ quan khác, hoặc bạch cầu đến quá nhiều phóng thích các men tiêu đạm gây tổn thương tổ chức.

2.3.1.5. Bạch cầu xuyên mạch

Là hiện tượng bạch cầu bám dính vào thành mạch và thoát ra khỏi lòng mạch ở vùng bị tổn thương.

Ngày nay hiện tượng hóa hướng động được nghiên cứu nhiều, có thể gây tổn thương cho tổ chức bình thường, cần phải tìm hiểu kỹ.

#### 2.3.1.6. Các chất gây hóa hướng động

Các chất hóa hướng động bao gồm: Các sản phẩm của vi khuẩn là N-formil-oligopeptid.

- Các sản phẩm phụ của bộ thể C3a,
- C5a. Phức hợp C5, C6, C7 đã hoạt hóa.
- Kallikrein và plasminogen activator
- Fibrinopeptid (là sản phẩm thoái biến từ fibrin)
- Prostaglandin, Leukotrien.
- Các chất hóa hướng động đối với BCAT và BCTT từ tế bào mast.
- Vài loại độc tố từ VK có tác động ức chế hóa hướng động như streptolysin từ liên cầu khuẩn

Dưới tác dụng của chất gây hóa hướng động, tác nhân gây viêm, các kích thích từ sự thực bào lên màng tế bào (tế bào nội mô, bạch cầu, tế bào của mô liên kết), làm hoạt hóa phospholipase A2 liên kết trên màng tế bào gây phóng thích acid arachidonic. Từ đây acid arachidonic sẽ được chuyển hóa bởi lipooxygenase để tạo ra các leukotrien và cyclooxygenase để tạo ra các prostaglandin và thromboxane (TX).

Trên tế bào nội mô của mạch máu có những thụ thể hóa hướng động (chemotactic receptor) làm bạch cầu bám dễ dàng vào thành mạch. Ngày nay người ta biết bạch cầu bám vào thành mạch nhờ các chất gây bám dính. Dưới tác dụng của những cytokin như IL1, IL8, TNF lên trên tế bào nội mô thành mạch làm thay đổi sự điều hòa gen và biểu lộ những chất gây bám dính gây ra hiện tượng bám rìa và xuyên mạch. Selectin, integrin là những phân tử bám dính giúp bạch cầu bám vào nội mô. Các phân tử bám dính rất quan trọng trong viêm, chính nhờ chúng mà bạch cầu di chuyển bằng giả túc (do hiện tượng co thắt xảy ra trong tế bào nhờ sợi actin ở vùng phụ cận của thụ thể hóa hướng động) bám vào thành mạch, vận động thoát ra khỏi lòng mạch đến ổ viêm. Trong một số trường hợp bệnh lý, cơ thể không sản xuất được những phân tử này thì bạch cầu không thoát ra khỏi lòng mạch để đến ổ viêm được. Hiện tại người ta nghiên cứu thuốc chống viêm dựa vào cơ chế chống lại các phân tử bám dính.

#### 2. 3.1.7. Hiện tượng thực bào

Là hiện tượng mà các tế bào thực bào nuốt, tiêu hủy các sinh vật, các tế bào, các thể vật chất khác.

- Đối tượng bị thực bào: Vi khuẩn, các mảnh tế bào, các tế bào của tổ chức bị chết, các phân tử lạ.

- Tế bào thực bào:

+ Bạch cầu trung tính lưu hành trong máu độ 12 giờ, vào mô sống được vài ngày, khả năng chịu đựng tình trạng nhiễm toan tại ổ viêm kém.

+ Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào (Monocyte và Macrophage), BC đơn nhân có nguồn gốc từ tủy xương sau khi trưởng thành, lưu hành trong máu 1 đến 2 ngày sau vào mô, biệt hóa thành đại thực bào (ĐTĐ), ở mô nó có thể sinh sản. BC đơn nhân và

đại thực bào có khả năng loại bỏ có hiệu quả các vật lạ, chịu được pH thấp tại ổ viêm, ĐTB có khả năng hợp lại tạo thành những tế bào lớn hơn (tế bào khổng lồ) để có thể thực bào các đối tượng lớn.

ĐTB còn tiết ra GM-CSF kích thích tăng sinh BCTT và BCDN ở tủy xương và tiết ra chất kích thích sự tái sinh tế bào giúp cho sự lành vết thương.

+ Bạch cầu ái toan không có lysozyme và phagocytine như BC trung tính, nhưng hạt của BC ái toan có chứa một protein gọi là EBP (Eosinophilic Basic Protein) rất độc đối với ký sinh trùng, đây là loại protein có tác động làm mòn lớp màng ngoài của ký sinh trùng như *Shistosoma* và cả với tế bào ký chủ như tế bào thượng bì phế quản. BCAT không thể thực bào ký sinh trùng vì đa số chúng là những sinh vật đa bào.

BCAT còn có tác động điều hòa và kiểm soát quá trình viêm đã được đề cập ở phần trên.

- Môi trường thực bào: Sự thực bào sẽ tối ưu trong các điều kiện nhiệt độ từ 37 - 39°C, pH trung tính, opsonin hóa.

- Các giai đoạn của sự thực bào: Các chất hóa hướng động (chủ yếu là N-formil oligopeptid, C3a, C5a, LTB4) được phóng thích liên tục ở nơi có sự xâm nhập của vi khuẩn tạo một khuynh độ về nồng độ giúp cho bạch cầu trung tính nhận biết và tiến đến vị trí viêm. Khi đến ổ viêm các bạch cầu phải tiếp cận được đối tượng thực bào, sau đó là sự thực bào.

Sau khi sự thực bào đã được thực hiện, có sự tiêu hủy đối tượng thực bào nhờ các enzyme chứa trong các hạt như: lysozyme làm tan màng vi khuẩn, hydrolase để thoái hóa các chất bị thực bào, neutral protease (cathepsin G, elastase) gây tổn thương mô bị viêm, myeloperoxidase diệt khuẩn phụ thuộc oxy, cobalamin binding protein kết hợp với các thành phần giống cobalamin của vi khuẩn, apolactoferrin kết hợp với sắt tự do, collagenase phá hủy mô liên kết. Sự phóng thích enzyme có thể xảy ra bên trong tế bào bằng cách đổ vào túi thực bào (phago-cytosome), đối với các vật thể to thì có sự phóng thích enzyme ra môi trường ngoại bào. Ngoài ra sự diệt khuẩn còn nhờ ở các sản phẩm độc của oxy như  $H_2O_2$ ,  $O_2^-$ ,  $OH^-$ .

Thông thường đối tượng thực bào bị tiêu hủy, đối với các loại VK có độc lực cao sẽ làm chết tế bào thực bào, đối với các chất trơ (ví dụ: bụi silic) sẽ tồn tại bên trong tế bào thực bào. Một vài loại VK như *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Salmonella typhi*... có thể sống sót và phát triển bên trong ĐTB, chúng ngủ hoặc sinh sản trong các túi thực bào (phagolysosom), điều này cản trở sự giúp đỡ của hệ thống miễn dịch.

### 2.3.2. Rối loạn chuyển hóa và tổn thương tổ chức

#### 2.3.2.1. Rối loạn chuyển hóa

Tại ổ viêm nhu cầu oxy tăng, nhưng do rối loạn tuần hoàn khiến cho sự cung cấp oxy không đủ, gây ra chuyển hóa kỵ khí. Tại ổ viêm có nhiều rối loạn chuyển hóa protid, lipid, glucid:

+ Rối loạn chuyển hóa glucid: Chuyển hóa kỵ khí gây tăng acid lactic làm giảm pH tại ổ viêm.

- + Rối loạn chuyển hóa lipid: Do rối loạn chuyển hóa glucid kéo theo rối loạn chuyển hóa lipid, tại ổ viêm có sự ứ đọng nhiều sản phẩm acid: các acid béo, thể ketone.
- + Rối loạn chuyển hóa protid: Chuyển hóa protid không hoàn toàn; tại ổ viêm ứ đọng nhiều sản phẩm dở dang của protid như acid amine, polypeptid (một phần do VK và các tế bào bị tổn thương phóng thích).

#### 2.3.2.2. Tổn thương tổ chức

- Tổn thương nguyên phát do yếu tố gây viêm tác động
- Tổn thương thứ phát là do các rối loạn chuyển hóa và do bạch cầu tại ổ viêm.

Bình thường các mô được che chở bởi enzyme antiprotease (alpha 1-microglobuline, alpha1-antitrypsine), trong viêm antiprotease bị bất hoạt bởi hypochlorous acid (HOCl) do đó khi bạch cầu phóng thích các enzyme sẽ gây tổn thương mô lành.

- Trong cơ chế diệt khuẩn của bạch cầu có sự sản xuất ra hypochlorous acid, do tác động của myeloperoxydase và anion chloride  $Cl^- + H_2O_2 \rightarrow HOCl$ , HOCl có tính diệt khuẩn và gây tổn thương mô, hoạt hóa các enzyme collagenase, elastase gây tổn thương mô liên kết.

#### 2.3.2.3. Tăng sinh tế bào

Tùy theo từng giai đoạn của quá trình viêm mà sự tăng sinh và loại tế bào tăng sinh có khác nhau. Trong giai đoạn đầu có sự tăng sinh bạch cầu. Về sau có sự tăng sinh tế bào nội mô, tế bào huyết quản, tế bào thuộc hệ thống tế bào đơn nhân thực bào. Ở giai đoạn thành lập mô hạt, có sự tăng sinh sợi bào, tế bào huyết quản, sợi collagene, sợi fibrine, sau cùng tổ chức hạt biến thành tổ chức xơ.

#### 2.3.2.4. Biểu hiện tại chỗ của viêm

Tại ổ viêm người ta thấy:

- Nhiễm toan: Do sự ứ đọng acid lactic, thể ketone pH từ 6,5 – 5,5.
- Phù nề hay sưng: Do sự tăng tính thấm thành mạch máu và sự tích tụ dịch viêm.
- Đỏ: Do xung huyết, ứ trệ tuần hoàn.
- Nóng do tăng tuần hoàn và tăng chuyển hóa
- Đau: Do phù nề, dịch viêm chèn ép vào các mạch đoạn thần kinh.

Do các hóa chất trung gian như prostaglandin, bradykinin tác động trực tiếp lên dây thần kinh cảm giác hoặc do nhiễm toan.

#### 2.3.2.5. Biểu hiện toàn thân của viêm cấp

Biểu hiện toàn thân bao gồm sốt, tăng bạch cầu, tăng proteine huyết lưu hành:

- Sốt là do sự tổng hợp chất gây sốt nội sinh từ BCTT và ĐTB, chất này giống IL-1 (EP/IL-1), tác động lên trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi gây sốt.

- Tăng BC với công thức BC chuyển trái. Sự gia tăng BC là do tác động của C3a và các chất kích thích sinh BC ở tủy xương (CSF: colony- stimulating factor) sản xuất bởi các tế bào thực bào.

- Gia tăng lượng protein huyết tương đa số được sản xuất từ gan bao gồm: fibrinogen, C-reactive protein, haptoglobin,  $\alpha$ -1 antitrypsin, và ceruloplasmin. Sự gia tăng

protein huyết tương cùng với sự kết thành cuộn của HC làm tăng tốc độ lắng máu (ESR: erythrocyte sedimentation rate).

### **3. Viêm mạn**

Một cách phiến diện, người ta chỉ phân biệt viêm cấp hay mạn tùy thuộc vào thời gian kéo dài, có nghĩa là viêm mạn khi nào viêm kéo dài trên 2 tuần mà không cần xem xét nguyên nhân. Ta có thể phân biệt 2 trường hợp:

(1) Viêm mạn theo sau viêm cấp do đáp ứng viêm không thành công, ví dụ còn tồn tại VK hay dị vật trong vết thương làm cho phản ứng viêm kéo dài.

(2) Viêm mạn có thể khởi phát ngay từ đầu ví dụ đối với vài loại VK có vỏ lipid dày khiến các tế bào thực bào khó tiêu hủy chúng, chúng có thể tồn tại và tiếp tục kích thích phản ứng viêm như lao, phong, giang mai. Có những trường hợp viêm mạn do có kích thích kéo dài bởi hóa chất hoặc tác nhân vật lý như hít bụi, chỉ khâu...

Đặc điểm của viêm mạn là sự thâm nhiễm (infiltration) ĐTB và tế bào lympho. Khi ĐTB không có khả năng bảo vệ tức chủ chống lại sự tổn thương mô, cơ thể sẽ tạo thành vòng vây cô lập nơi bị nhiễm, lúc đó có sự thành lập u hạt. U hạt bắt đầu khi ĐTB biệt hóa thành tế bào dạng biểu mô (epitheloid cell), là các tế bào không có khả năng thực bào nhưng có thể bắt giữ các mảnh nhỏ.

Các ĐTB khác hợp lại thành các tế bào khổng lồ (giant cell), khiến chúng có khả năng thực bào những mảnh to hơn. Bản thân u hạt được bao bọc bởi mô sợi (sợi collagen), giữa u hạt có thể hóa hyalin hoặc tích tụ chất vôi (calcium carbonate, calcium phosphate).

### **4. Mối liên quan giữa ổ viêm và toàn thân**

Từ đầu thế kỷ, các tác giả nghiên cứu quá trình viêm, mỗi tác giả có một quan điểm khác nhau tùy theo khía cạnh mà tác giả đó nghiên cứu, có người cho rằng phản ứng viêm là một phản ứng tế bào cục bộ (Virchow) hoặc có quan niệm cho rằng đây là một phản ứng huyết quản (Conheim). Nhưng ngày nay, viêm là biểu hiện cục bộ của một phản ứng toàn thân mà tính chất, cường độ, diễn biến, kết thúc chịu ảnh hưởng của toàn thân. Ngược lại viêm cũng gây nhiều biến động cho hoạt động của cơ thể.

#### **4.1. Ảnh hưởng của toàn thân đối với phản ứng viêm**

Tùy thuộc vào ảnh hưởng của hệ thần kinh, nội tiết, hệ thống tế bào đơn nhân thực bào.

- Thần kinh: Hệ thần kinh có ảnh hưởng đến diễn biến của viêm, nếu hệ thần kinh bị ức chế phản ứng viêm yếu, bạch cầu không tăng cao sự thực bào kém. Ví dụ: tuổi già, khi dùng thuốc ngủ, hệ thần kinh bị ức chế bởi độc tố của vi khuẩn như trong bệnh thương hàn, những động vật mất não phản ứng viêm đều yếu.

- Nội tiết: Từ năm 1940 Menkin đã nhận thấy chất chiết xuất từ tuyến thượng thận gây giảm sự tăng tính thấm thành mạch trong viêm. Ngày nay người ta biết rằng, trong viêm có sự tăng tiết cortisone từ tuyến thượng thận, và được coi như là hiện tượng ức chế phản hồi.

Ngày nay, người ta biết dùng corticoid và các thuốc kháng viêm không steroid, để làm giảm bớt hiện tượng viêm khi cần thiết. Cơ chế kháng viêm đã được biết khá rõ:

+ Corticoid: Chống với phospho-lipase A2, làm giảm các yếu tố gây tăng tính



thâm và hóa ứng động (PG, LT, TX), đối với bạch cầu trung tính gây giảm chức năng, giảm biệt hóa, giảm di chuyển, giảm bám dính vào tế bào nội mô, giảm hóa ứng động, giảm sản xuất ra các superoxide. Corticoid còn ức chế tế bào B, tế bào T, ức chế sự thành lập mô sẹo, mô liên kết.

+ Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): Chỉ tác dụng lên bạch cầu trung tính và chỉ ở giai đoạn ức chế cyclooxyase từ đó ức chế tổng hợp PG và TX.

- Hệ thống tế bào đơn nhân thực bào của cơ thể, tức là hệ thống các tế bào thực bào, nếu hệ thống này mạnh thì yếu tố gây viêm sớm tiêu diệt và không thể lan tràn trên toàn cơ thể.

#### **4.2. Ảnh hưởng của phản ứng viêm đối với toàn thân**

- Nếu phản ứng viêm trở thành quá mức sẽ gây nhiều rối loạn cho cơ thể.

- Viêm gây hoại tử tổ chức có thể tạo điều kiện cho yếu tố gây bệnh khác xâm nhập. Ví dụ: Trong bệnh lao phổi, sự hủy hoại tổ chức có thể tạo thành hang lao, tạo điều kiện cho vi nấm phát triển (Aspergillose).

- Dịch viêm có thể gây chèn ép như tràn dịch màng tim màng phổi, gây giả mạc như bệnh bạch hầu.

- Viêm kéo dài gây rối loạn chuyển hoá, rối loạn chức năng cơ quan, gây sốt, sụt cân... Đặc biệt có thể để lại di chứng dày dính, sẹo xơ làm ảnh hưởng đến hoạt động chức năng cơ quan và ảnh hưởng về mặt thẩm mỹ.

- Quá nhiều bạch cầu đến sẽ gây tổn thương mô lành như trong viêm cầu thận cấp, viêm khớp dạng thấp. Do đó, trong điều trị phải theo dõi, tiêu diệt yếu tố gây viêm và phải làm giảm bớt phản ứng viêm khi cần thiết.

#### **5. Ý nghĩa sinh học của viêm**

Trong tiến hóa chủng loài, những sinh vật đơn bào lấy hiện tượng thực bào hay ẩm bào làm chức năng tiêu hóa và tiêu diệt yếu tố có hại. Trong tiến hóa có sự biệt hóa tế bào, bên cạnh hệ thống các tế bào thực bào, có hệ thống các tế bào có thẩm quyền miễn dịch để chống lại và tiêu diệt yếu tố có hại hữu hiệu hơn, ở các động vật càng tiến hóa thì hệ thống bảo vệ càng phức tạp. Phản ứng viêm nói chung là phương tiện để bảo vệ cơ thể khi yếu tố có hại xuất hiện, tuy nhiên khi phản ứng viêm xảy ra quá mức cũng gây nhiều biến loạn cho cơ thể, do đó người thầy thuốc phải tăng cường sức đề kháng, tiêu diệt yếu tố gây viêm, đồng thời phải theo dõi để giải quyết kịp thời những biến chứng có hại có thể xảy đến trong quá trình viêm.

### **LƯỢNG GIÁ**

1. Hãy mô tả những biến đổi chính tại ổ viêm?
2. Hãy kể các rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm?
3. Hãy trình bày mối liên quan giữa ổ viêm ảnh hưởng đến toàn thân và ngược lại?
4. Vì sao viêm là một phản ứng bảo vệ cơ thể?

# BÀI 6

## SINH LÝ BỆNH ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT – SỐT

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được nguyên nhân, biểu hiện của say nắng, say nóng, nhiễm lạnh.
2. Trình bày được định nghĩa sốt và yếu tố gây sốt.
3. Phân tích được các ý nghĩa của sốt
4. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến cường độ cơn sốt.
5. Giải thích được “Sốt là phản ứng bảo vệ cơ thể” và trình bày nguyên tắc xử trí sốt

### NỘI DUNG

## 1. KHÁI NIỆM ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT VÀ PHẢN ỨNG SỐT

### 1.1. Thân nhiệt

Ở người, thân nhiệt luôn hằng định ở mức  $37^{\circ}\text{C}$ , đó là nhờ hai quá trình: sinh nhiệt và thải nhiệt.

Sinh nhiệt còn gọi là điều hòa hóa học, do chuyển hóa các chất tạo nên. Thải nhiệt còn gọi là điều hòa vật lý là do truyền nhiệt và bay hơi nước

Khi nhiệt độ môi trường thấp hơn nhiệt độ cơ thể thì truyền nhiệt là quan trọng, nhưng khi nhiệt độ bên ngoài cao hơn thì thải nhiệt bằng bay hơi nước là chủ yếu: qua da và niêm mạc đường hô hấp (mồ hôi, hơi thở). Thải nhiệt qua da phụ thuộc vào nhiều điều kiện: lưu thông không khí, độ ẩm, quần áo, bề mặt ở lớp mỡ dưới da, và khả năng co giãn của các lớp mạch máu ngoại vi.

### 1.2. Trung tâm điều hòa nhiệt

Bình thường 2 quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt hoạt động cân bằng nhau. Điều hòa sự cân bằng đó là trung tâm điều nhiệt, trung tâm này nằm ở vùng dưới đồi, gồm có hai bộ phận hoạt động đối lập: trung tâm chống nóng và trung tâm chống lạnh. Khi mất cân bằng của 2 quá trình trên sẽ làm rối loạn thân nhiệt.

### 1.3. Rối loạn thân nhiệt

#### 1.3.1. Hạ thân nhiệt

Hạ thân nhiệt là trạng thái thân nhiệt giảm tới giới hạn nhiệt độ thấp của sự sống (khoảng từ  $35 - 31^{\circ}\text{C}$ ). Ở nhiệt độ này sẽ phát sinh các phản ứng tê cóng (tại chỗ), toàn thân nhiễm lạnh. Tùy theo mức độ, người ta chia 3 loại hạ thân nhiệt:

- *Hạ thân nhiệt sinh lý*: gặp ở vật ngủ đông, người già.

- *Hạ thân nhiệt nhân tạo (ngủ đông nhân tạo)*: đó là phương pháp làm lạnh để chữa bệnh, nhiệt độ giảm xuống mức cơ thể có thể hồi phục được các chức năng sống mà không gây tác hại. Hiện nay phương pháp này đang được áp dụng trong các phẫu thuật lớn, đặc biệt là phẫu thuật gan, và phẫu thuật tim mạch. Ngoài ra, giảm thân nhiệt

nhân tạo còn được dùng trong điều trị một số bệnh như uốn ván, sốt cao, viêm não, chảy máu, bỏng, nhiễm độc nặng, v.v...

- *Hạ thân nhiệt bệnh lý*: có thể gặp trong các trường hợp rối loạn chuyển hóa nặng như giảm chuyển hóa cơ bản, suy gan, đái đường, suy dinh dưỡng hoặc do mất quá nhiều nhiệt trong nhiễm lạnh, băng giá, ướp lạnh v.v... (phương pháp ướp lạnh hiện nay đang áp dụng rộng rãi để bảo quản các cơ quan ghép, vi khuẩn, giữ các chủng tế bào, v.v)

- *Nhiễm lạnh*: Là tình trạng giảm thân nhiệt do tiếp xúc với môi trường lạnh: khi tiếp xúc với môi trường lạnh, do trung tâm điều nhiệt hoạt động bình thường, phản xạ điều nhiệt sẽ khởi phát. Lúc đầu có tình trạng hưng phấn, hệ giao cảm tăng cường hoạt động, tăng tiết adrenaline, tăng chuyển hóa, tăng đường huyết, tăng trương lực cơ, run, tăng tuần hoàn, tăng hô hấp. Nếu tiếp tục tiếp xúc với lạnh, thân nhiệt giảm, khi thân nhiệt còn 34°C thì sự điều nhiệt đã trở nên khó khăn vì các tế bào mất khả năng tạo nhiệt, đến lúc này tim đập chậm, hô hấp yếu đó là tình trạng ức chế. Khi thân nhiệt giảm còn 30°C, lúc này là giai đoạn suy sụp, vùng dưới đồi mất khả năng điều nhiệt, có rung tâm nhĩ, rung tâm thất, liệt cơ hô hấp rồi chết.

### **1.3.2. Tăng thân nhiệt**

Tăng thân nhiệt là trạng thái nhiệt độ cơ thể tăng lên quá mức bình thường do các nguyên nhân sau đây:

- *Do tăng sinh nhiệt*: gặp trong bệnh tăng chuyển hóa cơ bản, trong viêm.

- *Do giảm thải nhiệt*: khi nhiệt độ môi trường quá cao, độ ẩm cao, điều kiện thông khí kém làm giảm nghiêm trọng quá trình bay hơi nước, hoặc truyền nhiệt, do đó thân nhiệt bị tăng lên. Trạng thái này thường gặp trong say nắng, say nóng.

- *Do tăng sinh nhiệt và giảm thải nhiệt*: đây là trạng thái đặc biệt do do hậu quả của rối loạn trung tâm điều hòa nhiệt, gặp trong sốt. Sốt là trạng thái bệnh lý thường gặp trong rất nhiều bệnh khác nhau.

- *Nhiễm nóng (say nóng)*:

Là tình trạng tăng thân nhiệt do cơ thể tiếp xúc với môi trường có nhiệt độ và ẩm độ cao. Khi nhiễm nóng, do trung tâm điều nhiệt vẫn hoạt động bình thường, cơ thể vận dụng cơ chế tăng thải nhiệt, bằng cách giãn mạch, vã mồ hôi, nếu tiếp tục tiếp xúc với nóng, thân nhiệt tăng. Khi thân nhiệt tăng đến 41- 42,5°C sẽ có các biểu hiện ù tai, giã giữa, kêu la, tăng phản xạ, tăng trương lực cơ, thở nhanh nông, sau đó nằm im, hôn mê, co giật, nhiễm toan, chết.

- *Say nắng*:

Say nắng do nhiệt độ của ánh nắng mặt trời chiếu trực tiếp vào trung tâm điều nhiệt, làm cho trung tâm điều nhiệt bị rối loạn hoạt động, ít nguy hiểm chết người, còn nhiễm nóng là khi phải làm việc ở nơi có nhiệt độ cao, do ra mồ hôi nhiều, gây mất muối, mất nước, nên dễ bị trụy tim mạch, rất nguy hiểm đến tính mạng

Tăng thân nhiệt gây nhiều hậu quả tai hại, lúc đầu là một tình trạng shock do tuần hoàn (circulatory shock) bởi tình trạng mất nước và chất điện giải, sau đó các tổn thương là do nhiệt độ. Khi thân nhiệt tăng đến 41°C gây xuất huyết khu trú, có sự thoái hóa 41°C gây xuất huyết khu trú, có sự thoái hóa chủ mô trên toàn cơ thể nhất là ở não. Khi thân

nhệt tăng đến 42,0°C thì sự sống chỉ tồn tại vài giờ, ngoại trừ gây giảm thân nhiệt nhanh, nhưng nếu đã có tổn thương nhiều ở não, gan, thận thì vẫn có thể tử vong sau vài ngày do suy giảm chức năng của các cơ quan này.

## **2. SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH SỐT**

### **2.1. Định nghĩa**

Sốt là trạng thái tăng thân nhiệt do trung tâm điều hòa nhiệt bị rối loạn bởi các nhân tố gây bệnh, thường gặp nhất là nhiễm khuẩn. Đó là một phản ứng thích ứng của cơ thể.

### **2.2. Nguyên nhân gây sốt**

#### **2.2.1. Do nhiễm khuẩn**

Nhiễm khuẩn là nguyên nhân phổ biến nhất, phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn và nhiễm virus đều gây sốt. Trong trường hợp nhiễm khuẩn, thì chủ yếu là độc tố của vi khuẩn tác động lên trung tâm điều hòa nhiệt. Tuy nhiên một số trường hợp nhiễm khuẩn lại không gây sốt như giang mai, lỵ amip, hoặc một số lại làm giảm thân nhiệt như tả.

#### **2.2.2. Không do nhiễm khuẩn**

Nguyên nhân này có thể do nhiều loại khác nhau như:

- *Protid lạ*: có hai loại protid lạ; loại từ ngoài đưa vào như đưa các protid lạ gây sốt để điều trị bệnh, còn loại protid nội sinh do sản phẩm hủy hoại đạm của cơ thể như xuất huyết nội, hoại tử tổ chức (bong, gãy xương, tan máu, hủy hoại bạch cầu).

- *Thuốc*: một số thuốc có tác dụng kích thích sinh nhiệt như thyroxin. Số khác lại có tác dụng ức chế thải nhiệt như cafein, adrenalin, phenamin, v.v...

- *Thần kinh*: sốt do phản xạ thần kinh như đau đớn quá mức gặp trong sỏi thận, sỏi mật, sỏi bàng quang. Sốt do tổn thương hệ thần kinh như u não, chảy máu não. Cả hai đều gây rối loạn trung tâm điều hòa nhiệt, gây sốt.

### **2.3. Các giai đoạn của quá trình sốt**

#### **2.3.1. Giai đoạn sốt tăng**

Trong giai đoạn này sinh nhiệt (SN) tăng, thải nhiệt (TN) giảm làm mất cân bằng nhiệt, tỷ lệ SN/TN > 1. Biểu hiện lâm sàng như bệnh nhân rét run, sờ gai ốc, co mạch ngoại vi, da nhợt, giảm bài tiết mồ hôi, tăng huyết áp nhẹ.

#### **2.3.2. Giai đoạn sốt đứng**

Sang giai đoạn này, sinh nhiệt không tăng, thải nhiệt bắt đầu hình thành, nên tỷ lệ SN/TN = 1 cân bằng thân nhiệt ở mức cao. Biểu hiện ở lâm sàng thấy mạch ngoại biên bắt đầu giãn, hô hấp tăng, nhiệt độ vẫn cao, nhưng chưa có mồ hôi, da bệnh nhân vẫn khô.

#### **2.3.3. Giai đoạn sốt lui**

Sang giai đoạn này sinh nhiệt bị ức chế dần để trở về mức bình thường, còn thải nhiệt tăng rõ rệt, làm cho tỷ số SN/TN < 1. Trên lâm sàng thấy bệnh nhân ra mồ hôi nhiều, giãn mạch ngoại biên, đi đái nhiều còn gọi là đái giải thoát. Cần chú ý đái giải thoát và ra mồ hôi nhiều có thể gây mất nhiệt, làm giảm thân nhiệt đột ngột, mất nước, làm giảm khối lượng tuần hoàn có thể gây trụy tim mạch.

### **2.4. Cơ chế gây sốt**

### **2.4.1. Sốt là rối loạn trung tâm điều hòa nhiệt**

Giai đoạn đầu của sốt cơ thể tăng sinh nhiệt và giảm thải nhiệt để nâng nhiệt độ, và khi nhiệt độ của máu đã cao, thì nhiệt độ cao sẽ làm thay đổi phản ứng của trung tâm: tính nhạy với lạnh lại giảm xuống, với nóng tăng lên do đó sinh nhiệt bị ức chế, thải nhiệt được tăng cường, và thân nhiệt dần dần giảm xuống về mức bình thường.

### **2.4.2. Cơ chế tác dụng của chất gây sốt lên trung tâm điều hòa nhiệt**

Cho tới nay cơ chế tác dụng của chất gây sốt lên trung tâm điều hòa nhiệt vẫn chưa được giải thích rõ ràng, có ý kiến cho rằng các chất gây sốt khi tác dụng lên trung tâm điều hòa nhiệt là do một chất nội sinh từ bạch cầu đa nhân trung tính tiết ra. Nhưng trong thực nghiệm thì cơ chế đó cũng chưa được xác minh. Cho nên người ta lại nêu lên vai trò của hệ thần kinh. Theo quan điểm này, thì chất gây sốt tác động lên trung tâm điều hòa nhiệt thông qua đường phản xạ thần kinh. Nghĩa là, chất gây sốt tác động vào cơ quan nhận cảm tại chỗ, từ đó gây một luồng xung động theo dây thần kinh hướng tâm lên trung tâm điều hòa nhiệt, làm rối loạn cân bằng của 2 quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt.

### **2.4.3. Vai trò của vỏ não trong cơ chế sốt**

Trạng thái thần kinh của vỏ não ảnh hưởng rất rõ đến cơ chế sốt, thần kinh càng ở trong trạng thái kích thích phản ứng sốt càng mạnh. Trên lâm sàng, những người có trạng thái thần kinh ức chế (lâm li) thì phản ứng sốt yếu, còn người trạng thái thần kinh hưng phấn phản ứng sốt rầm rộ hơn. Ở trẻ em do vỏ não chưa phát triển đầy đủ, phản ứng sốt cũng mạnh hơn. Người già phản ứng sốt yếu hơn người trẻ.

### **2.4.4. Vai trò nội tiết**

Vai trò của các tuyến nội tiết trong cơ chế sốt chưa rõ. Tuy nhiên việc cắt bỏ 1 tuyến như hạ não, tuyến giáp, thì thấy phản ứng sốt giảm.

Tóm lại, nguyên nhân gây sốt khi tác động vào hệ thần kinh điều hòa nhiệt ở vùng dưới đồi đã gây nên rối loạn cân bằng nhiệt, tăng sinh nhiệt, giảm thải nhiệt, làm tăng thân nhiệt, gây phản ứng sốt

## **2.5. Ảnh hưởng của sốt đối với cơ thể**

### **2.5.1. Sốt gây rối loạn chuyển hóa**

#### **2.5.1.1. Chuyển hóa năng lượng**

Do nhu cầu tăng thân nhiệt nên chuyển hóa năng lượng tăng khá rõ rệt, thường nhiệt độ tăng 1<sup>0</sup>C thì chuyển hóa tăng 3,3%. Do đó nhu cầu oxy tăng lên từ 5 - 10%.

#### **2.5.1.2. Chuyển hóa đường**

Tăng giáng hóa đường do đó lượng glycogen dự trữ giảm, glucose máu tăng, có khi có đường niệu. Lượng acid lactic tăng, gây nhiễm toan. Vì nhu cầu đường trong sốt rất tăng cho nên sốt cao và kéo dài cần cung cấp đường cho bệnh nhân.

#### **2.5.1.3. Chuyển hóa mỡ**

Chuyển hóa mỡ chỉ tăng mạnh trong sốt cao và kéo dài, khi lượng dự trữ glycogen giảm, làm cho lipid máu tăng, xuất hiện thể ceton.

#### **2.5.1.4. Chuyển hóa protid**

Rối loạn chuyển hóa protid do 3 nguyên nhân: nhiễm độc, nhiễm trùng và chủ yếu là đói ăn. Đói ăn là tình trạng cơ thể sử dụng hết đường dự trữ, hết đường nên cơ thể tự tiêu đạm và mỡ, cho nên sau cơn sốt bệnh nhân gầy, giảm cân. Vì vậy trong trường hợp sốt cao và kéo dài cần cung cấp cho bệnh nhân thức ăn để tiêu có nhiều chất dinh dưỡng nhằm hạn chế tự thực đạm của cơ thể.

#### 2.5.1.5. Nhu cầu vitamin

Do tăng chuyển hóa nên nhu cầu vitamin, nhất là vitamin B1 và vitamin C tăng rất mạnh. Khi sốt cần cung cấp các vitamin này cho bệnh nhân để đề phòng rối loạn chuyển hóa.

#### 2.5.1.6. Chuyển hóa nước muối và thăng bằng kiềm toan

Chuyển hóa nước và muối thay đổi theo diễn biến của sốt. Ở giai đoạn đầu chuyển hóa nước và muối hơi tăng. Sang giai đoạn hai và do tăng các nội tiết giữ nước và muối, trong đó quan trọng nhất là aldosteron và ADH cho nước giữ lại trong cơ thể. Sang giai đoạn sốt lui, do nhu cầu thải nhiệt, nên đào thải nước tăng lên rõ rệt: bệnh nhân ra mồ hôi, tăng bài tiết nước tiểu.

Về muối, ở giai đoạn sốt tăng thì thấy giảm bài tiết natri clorua, ngược lại kali lại tăng. Khi sốt lui thì ngược lại natri bị đào thải nhiều, có thể dẫn đến nhiễm toan

Trong sốt, do rối loạn chuyển hóa các chất, rối loạn chuyển hóa nước và muối, nên thay đổi toan - kiềm là một rối loạn rất đáng lưu ý. Tăng các sản phẩm toan. Tình trạng này thường gặp ở các bệnh nhân sốt cao và kéo dài. Trong trường hợp này việc định lượng các chất điện giải, bổ sung cho bệnh nhân nước và các chất kiềm là cần thiết.

#### 2.5.2. Rối loạn các cơ quan trong sốt

Do hậu quả của độc tố vi trùng, và các sản phẩm của rối loạn chuyển hóa và tổn thương tổ chức, do thân nhiệt tăng cao dẫn đến rối loạn nhiều chức phận trong cơ thể.

##### 2.5.2.1. Rối loạn thần kinh

- Giai đoạn đầu thần kinh ở trạng thái hưng phấn, giai đoạn sau thần kinh bị ức chế với các triệu chứng như: đầu, chóng mặt, đau người nặng hơn thì co giật và mê sảng.

- Rối loạn thần kinh phụ thuộc vào tính phản ứng cơ thể (trẻ em sốt nhẹ cũng dễ co giật, người già sốt nặng cũng không co giật), và phụ thuộc vào bản chất gây sốt. Như sốt phát ban dù sốt nhẹ cũng có thể mê sảng, còn trong sốt do lao thì mặc dù nhiệt độ tăng cao mà vẫn không có đặc điểm đó.

##### 2.5.2.2. Rối loạn tuần hoàn

- Mức độ rối loạn tuần hoàn phụ thuộc vào cường độ sốt. Thường cứ nhiệt độ tăng 1<sup>0</sup>C thì mạch tăng 8 - 10 nhịp/phút. Cơ chế tăng nhịp tim là do hưng phấn thần kinh giao cảm, do nhiệt độ cao và do nhu cầu oxy cho tăng chuyển hóa. Hoạt động tim còn phụ thuộc vào yếu tố nhiễm trùng, nhiễm độc, như trong viêm màng não, thân nhiệt tăng rất cao nhưng mạch lại chậm.

- Ngược lại, trong sốt thương hàn thì mạch rất chậm nhưng nhiệt độ lại tăng cao (mạch nhiệt phân ly) rối loạn hoạt động tim trong trường hợp này là do ức chế thần kinh, trong đó có trung tâm điều hòa nhiệt.

- Ngoài các thay đổi về nhịp tim, sốt còn làm thay đổi huyết áp. Ở giai đoạn đầu, huyết áp hơi

tăng do co mạch ngoại biên, sang giai đoạn 2 và nhất là giai đoạn 3, do giãn mạch ngoại biên, huyết áp giảm rõ rệt, có khi giảm quá mạnh gây trụy tim mạch.

##### 2.5.2.3. Rối loạn hô hấp

- Tăng hô hấp thường đi đôi với tăng tuần hoàn. Nguyên nhân tăng hô hấp trong sốt là do nhu cầu oxy tăng, do tăng nhiệt độ, do tăng acid máu, do nhu cầu điều hòa thân nhiệt.

#### 2. 5. 2. 4. Rối loạn tiêu hóa

- Cơ chế rối loạn tiêu hóa trong sốt là do rối loạn thần kinh giao cảm và do thiếu năng lượng cung cấp cho cơ thể hoạt động.

- Biểu hiện, bệnh nhân đắng miệng, chán ăn, giảm tiết dịch tiêu hóa, giảm tổng hợp các men tiêu hóa, chướng bụng, táo bón...

#### 2. 5. 2. 5. Rối loạn tiết niệu

Rối loạn bài tiết nước tiểu trong sốt diễn biến như sau:

- Ở giai đoạn đầu do tăng tuần hoàn cho nên tăng bài tiết nhẹ

- Sang giai đoạn II, do nhu cầu tăng thân nhiệt, giảm thải nhiệt cho nên nước tiểu giảm.

- Ở giai đoạn III, do nhu cầu thải nhiệt tăng nên tăng bài tiết nước tiểu, có thể có tình trạng đái quá nhiều.

#### 2.5.2.6. Rối loạn nội tiết

- Sốt làm tăng một số nội tiết tố như tăng nội tiết tố chuyên hóa (thyroxin), tăng nội tiết giữ muối và nước (aldosteron, ADH), tăng nội tiết tố tiền yên và thượng thận có tác dụng chống viêm, chống dị ứng (cortison, ACTH).

- Lợi dụng đặc điểm này, người ta đã gây sốt để điều trị bệnh hen dị ứng, viêm thận dị ứng...

#### 2.5.2.7. Tăng chức năng gan

- Sốt làm tăng chức phận chống độc và khử độc của gan, tăng chức phận tổng hợp chất đó là tổng hợp urê từ amoniac, tăng fibrinogen, tăng chuyên hóa nitơ... Có tác dụng tăng sức đề kháng của cơ thể.

#### 2.5.2.8. Tăng chức năng miễn dịch

Trong sốt, bạch cầu tăng khả năng thực bào, tăng sinh tổ chức liên võng, tăng tạo kháng thể.

### 2.6. Ý nghĩa của sốt

#### 2.6.1. Ý nghĩa bảo vệ

- Sốt là một phản ứng toàn thân mang tính bảo vệ làm hạn chế quá trình nhiễm khuẩn, vì sốt làm:

+ Tăng số lượng bạch cầu,

+ Tăng khả năng thực bào của bạch cầu,

+ Tăng tế bào của liên võng, tăng sinh kháng thể,

+ Tăng chuyên hóa năng lượng ở gan, tăng chức năng bảo vệ của gan, tăng chức năng tổng hợp đạm, tổng hợp urê, tăng sản xuất fibrinogen...

+ Sốt còn có tác dụng ức chế sự sinh sản của một số virus (cúm, bại liệt).

+ Sốt còn làm tăng nội tiết tố có tác dụng chống viêm và chống dị ứng, tăng khả năng phân hủy vi khuẩn, tăng các chức năng sinh lý, v.v...

Trong viêm chủng, nếu dùng thuốc hạ nhiệt thì giảm khả năng tạo kháng thể.

#### 2.6.2. Tác dụng xấu

- Nhưng nếu sốt cao và kéo dài hoặc xảy ra ở những cơ thể suy yếu, thiếu dự trữ mới có thể dẫn đến rối loạn chuyển hóa các chất, dẫn đến rối loạn các chức phận cơ quan, cạn kiệt dự trữ, gây nhiều hậu quả xấu như suy kiệt, nhiễm độc thần kinh, suy tim, mê sảng và co giật ở trẻ nhỏ (tạo nên vòng xoắn bệnh lý)

Trước trạng thái sốt, người thầy thuốc phải tôn trọng và bảo vệ sốt vừa, không nên vội vã cho thuốc hạ sốt, vì có thể do đó mà làm thay đổi diễn biến của bệnh. Tốt

nhất là phải tích cực tìm nguyên nhân, điều trị theo nguyên nhân. Chỉ điều trị triệu chứng khi sốt cao và kéo dài và cần cắt các khâu hình thành vòng xoắn bệnh lý.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày nguyên nhân, biểu hiện của tình trạng thân nhiệt giảm?
2. Trình bày cơ chế gây sốt?
3. Giải thích cơ chế, đặc điểm tăng thân nhiệt khi bị say nóng, say nắng?
4. Hãy trình bày ba giai đoạn của sốt? Các kiểu sốt?
5. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến cường độ cơn sốt?
6. Tại sao nói: “Sốt là phản ứng bảo vệ cơ thể”? Nguyên tắc xử trí sốt?



# BÀI 7

## RỐI LOẠN NƯỚC, ĐIỆN GIẢI VÀ RỐI LOẠN THĂNG BẰNG KIỂM TOAN

### **MỤC TIÊU:**

1. Trình bày được các yếu tố tham gia điều hòa nước điện giải trong và ngoài tế bào, trong và ngoài lòng mạch.
2. Trình bày được 3 cách phân loại mất nước.
3. Trình bày được một số loại mất nước thường gặp.
4. Giải thích được cơ chế gây phù và phân loại phù.
5. Trình bày được vai trò điều hòa pH máu của hệ đệm, phổi, thận.

### **NỘI DUNG**

#### **A. Rối loạn chuyển hoá nước và điện giải**

##### **1. Đại cương về chuyển hoá nước và điện giải**

Nước và các chất điện giải là các thành phần không thể thiếu được của mọi tế bào và sinh vật. Trong cơ thể các phản ứng sinh hoá và hoạt động diễn ra đều không thể thiếu nước. Chuyển hoá của nước và điện giải liên quan chặt chẽ với nhau. Khi rối loạn chuyển hoá nước sẽ dẫn đến rối loạn chuyển hoá điện giải và ngược lại.

##### **1.1. Vai trò của nước và điện giải**

**1.1.1. Vai trò của nước:** Bình thường nước trong cơ thể chiếm khoảng 60 - 80 % trọng lượng. Cơ thể càng trẻ thì lượng nước chiếm càng nhiều (bào thai: 90 - 97 %, trẻ sơ sinh: 85 %, người già 60 - 65 %). Trong một cơ thể, cơ quan nào càng hoạt động nhiều thì nước càng chiếm lớn (não, gan, thận, tim chứa nhiều nước hơn sụn, xương, mô liên kết). Khi mất 1/10 số đó mà không được bù đắp kịp thời sẽ xuất hiện bệnh lý. Nước đóng vai trò quan trọng đối với cơ thể, đó là:

- Tham gia vào việc duy trì khối lượng tuần hoàn, qua đó duy trì huyết áp.
- Là dung môi cho mọi chất dinh dưỡng, chuyển hoá, đào thải, vận chuyển các chất và trao đổi chúng với ngoại môi.
- Là môi trường cho mọi phản ứng hoá học, đồng thời tham gia vào một số phản ứng (Phản ứng thủy phân, oxy hoá, sự ngậm nước của protein ...).
- Làm giảm ma sát giữa các màng: màng tim, màng phổi, màng bụng và ruột.
- Tham gia vào điều hoà thân nhiệt.

Hàng ngày cơ thể nhập nước tương đương với lượng nước xuất ra ngoài (khoảng 1,6 – 3,5 lít/ ngày tùy theo thời tiết). Khi mất cân bằng giữa xuất và nhập nước sẽ gây ra tình trạng bệnh lý mất nước hoặc tích nước.

**1.1.2. Vai trò của điện giải:** Các chất điện giải trong cơ thể bao gồm: cation (  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  ... ) và anion (  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{PO}_4^{--}$  ....). Điện giải có vai trò:

- Quyết định chủ yếu áp lực thẩm thấu của cơ thể (quan trọng là các ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ).

- Tham gia các hệ đệm trong cơ thể để điều hoà pH nội môi (xem phần rối loạn cân bằng acid – base).

Ngoài ra các chất điện giải còn có vai trò riêng của nó:  $\text{Ca}^{++}$  có vai trò đối với dẫn truyền thần kinh,  $\text{Cl}^-$  có vai trò đối với độ toan dạ dày. ..

Các chất điện giải thường được cung cấp quá mức cần thiết của cơ thể, phần còn thừa sẽ được đào thải qua nước tiểu và phân ra ngoài.

### 1.2. Sự phân bố nước và điện giải

Nội môi của cơ thể được chia thành 3 khu vực: lòng mạch, gian bào và tế bào. Khu vực lòng mạch và gian bào hợp lại thành khu vực ngoài tế bào. Nước được phân bố ở lòng mạch: 5%, gian bào: 15%, tế bào: 50%.

Các chất điện giải có sự khác biệt giữa ba khu vực:

- Protein trong lòng mạch cao hơn gian bào.
- $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  ở ngoài tế bào cao hơn trong gian bào.
- $\text{K}^+$  và  $\text{HPO}_4^{2-}$  ở trong tế bào cao hơn ngoài tế bào.

Tuy từng loại điện giải trong và ngoài tế bào có sự khác nhau, nhưng tổng các cation và anion trong từng khu vực vẫn tương đương nhau. Có hiện tượng này là do đặc điểm của các màng ngăn cách giữa 3 khu vực: màng tế bào, mạch bào, da và niêm mạc.

Bảng 7.1. Bilan nước cơ thể người trong 24 giờ

Nhập/24 giờ	Xuất/ 24giờ
Nước uống: 1000- 1500ml	Nước tiểu: 1000-1500ml
Nước trong thức ăn: 700ml	Nước qua da và hô hấp: 900ml
Nước nội sinh( do oxy hóa): 300ml	Nước qua phân: 100ml
Tổng cộng: 2000-2500ml	Tổng cộng: 2000-2500ml

### 1.3. Sự trao đổi nước và điện giải giữa các màng ngăn cách

#### 1.3.1. Màng tế bào

Đây là màng này ngăn cách giữa tế bào và gian bào. Đặc điểm của màng tế bào là chỉ cho nước đi qua tự do mà không cho các điện giải qua tự do. Nó duy trì sự chênh lệch của các ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$  ở trong và ngoài tế bào. Khi  $\text{Na}^+$  đi từ trong ra ngoài tế bào phải nhờ “Bơm Natri” và quá trình này cần thiết cung cấp năng lượng là ATP. Đồng thời khi bơm  $\text{Na}^+$  từ trong ra ngoài tế bào thì  $\text{K}^+$  được kéo từ ngoài vào trong tế bào. Bình thường áp lực thẩm thấu giữa 2 khu vực này luôn bằng nhau. Khi có sự chênh lệch về áp lực thẩm thấu giữa hai khu vực này, nơi nào có áp lực thẩm thấu cao thì nước sẽ được gọi về nơi đó.

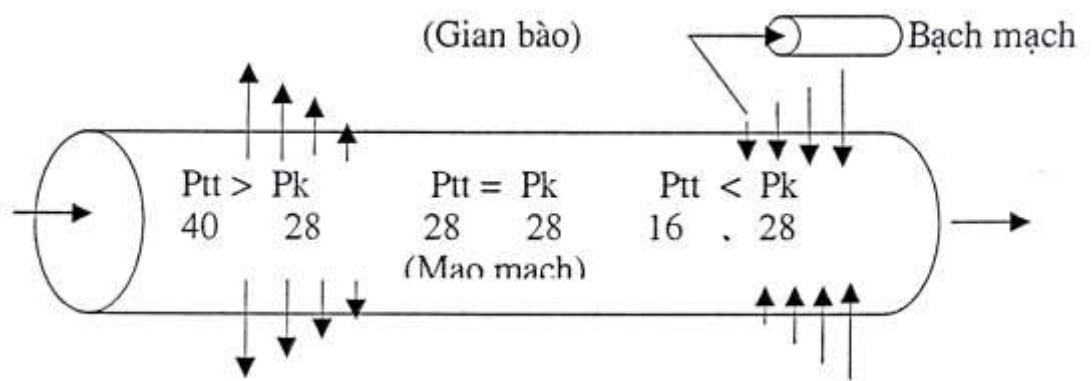
Khi màng tế bào bị ngộ độc hoặc chết thì sự chênh lệch trên bị giảm hoặc mất gây nên tình trạng bệnh lý.

1.3.2. Thành mạch (màng mạch): Màng mạch ngăn cách giữa khu vực gian bào và lòng mạch. Nó cho phép các phân tử có trọng lượng phân tử  $< 68.000$ , các ion và nước qua lại tự do. Các phân tử lớn như protein không qua được (nhưng không tuyệt đối mà tùy

từng nơi). Vì vậy gian bào vẫn có một lượng nhỏ protein nhưng thấp hơn huyết tương. Giữa hai khu vực này, các điện giải chênh lệch nhau không nhiều. Nếu có thì chỉ là để bù lại chỗ chênh lệch nhau về protein theo cân bằng Donnan.

Sự trao đổi nước và điện giữa hai khu vực gian bào và lòng mạch là nhờ vai trò của áp lực thủy tĩnh (có xu hướng đẩy nước từ lòng mạch ra gian bào) và áp lực kéo nước từ gian bào vào lòng mạch).

Bình thường áp lực thủy tĩnh (áp lực máu) giảm dần từ tiểu động mạch đến mao mạch và đến tiểu tĩnh mạch. Trong kho đó, áp lực kéo (do protein quyết định) không thay đổi trong toàn bộ mạch máu. Do có sự chênh lệch giữa áp lực thủy tĩnh và áp lực kéo ở khu vực này, nước và các chất điện giải được đẩy từ máu ra gian bào ở phía tiểu động mạch, đồng thời được nhận lại từ gian bào về máu ở phía tiểu tĩnh mạch. Đó cũng chính là chức năng trao đổi chất giữa máu và tổ chức. Có thể tóm tắt sự trao đổi nước ở mao mạch trong sơ đồ sau:



Hình 7.1. Sự trao đổi nước giữa mao mạch và gian bào

**1.3.3. Da và niêm mạc:** Đây là màng ngăn cách ngoại môi và cơ thể. ở đây sự trao đổi nước và điện giải dưới hình thức ăn uống và bài tiết. Trung bình lượng nước trao đổi khoảng 2,5l/ngày, nhưng tùy điều kiện lao động và thời tiết khác nhau (nóng, lạnh). Các chất điện giải vào cơ thể, nếu thừa sẽ được đào thải qua phân và nước tiểu ra ngoài.

#### 1.4. Sự điều hoà khối lượng nước và điện giải (áp lực thẩm thấu)

##### 1.4.1. Vai trò của thần kinh. Cảm giác khát

Khi dịch gian bào trở nên ưu trương (áp lực thẩm thấu tăng) sẽ kéo nước từ tế bào ra gian bào, làm cho tế bào trở nên ưu trương hơn bình thường (mất nước tế bào), gây ra cảm giác khát. Lúc này sẽ gây kích thích vào trung tâm khát là nhân bụng giữa (nằm ở vùng dưới đồi) làm cơ thể uống nước cho đến khi áp lực thẩm thấu trở về đẳng trương.

Thực tế cho thấy khi ăn nhiều NaCl (tăng áp lực thẩm thấu gian bào và tế bào) gây ra cảm giác khát và uống nước đến khi hết khát (lúc này áp lực thẩm thấu trong tế bào trở về bình thường).

Tác nhân kích thích trung tâm khát là tình trạng tăng áp lực thẩm thấu ở dịch gian bào; bộ phận cảm thụ đối với áp lực thẩm thấu ở xoang động mạch cảnh, nhân trên thị (gây tiết ADH) và đối với khối lượng nước ở các tĩnh mạch lớn, vách nhĩ phải, thận (gây tiết aldosterone).

1.4.2. *Vai trò của nội tiết*: Các hormon có vai trò lớn nhất trong duy trì hằng định khối lượng nước và áp lực thẩm thấu là ADH và aldosterone.

\* Hormon ADH: Do thùy sau tuyến yên tiết ra. Nó có tác dụng tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  ở ống thận, đồng thời tăng bài tiết  $\text{K}^+$ . Aldosterone có vai trò quyết định đến điều hòa năng lượng  $\text{Na}^+$ , và  $\text{K}^+$  trong cơ thể, qua đó điều hoà áp lực thẩm thấu.

## 2. Rối loạn chuyển hóa nước

Rối loạn chuyển hoá nước sẽ dẫn đến hai hiện tượng mất nước và tích nước.

**2.1. Mất nước**: Xảy ra khi mất cân bằng giữa nhập và xuất (hoặc do cung cấp không đủ, hoặc do mất ra ngoài quá nhiều). Khi trọng lượng cơ thể giảm 5% do mất nước thì sẽ có dấu hiệu mất nước.

2.1.1. *Phân loại mất nước*: Có nhiều cách phân loại:

\* Theo mức độ mất nước: Tùy theo lượng nước mất mà phân ra, ở một người nặng 60 kg (có 40 lít nước), nếu:

- Mất nước độ I, hay độ A: Lượng nước mất dưới 10%.
- Mất nước độ II, hay độ B: Lượng nước mất từ 10 - 15%.
- Mất nước độ III, hay độ C: Lượng nước mất từ 15 - 20%.

Nếu lượng nước mất trên 20% sẽ dẫn đến rối loạn huyết động học và chuyển hoá, hình thành vòng xoắn bệnh lý gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân.

\* Theo lượng điện giải mất kèm theo nước, người ta chia ra 3 loại:

- Mất nước ưu trương: Mất nước nhiều hơn mất điện giải gây ra hiện tượng nhược trương trong cơ thể như mất nước trong đái nhạt, sốt, mất mồ hôi...

- Mất nước nhược trương: Mất nước ít hơn điện giải gây ra tình trạng nhược trương trong cơ thể, gặp trong suy thượng thận cấp, bệnh Addison, rửa dạ dày quá lâu bằng dịch nhược trương), hậu quả là nước ngoại bào xâm nhập vào trong tế bào gây phù tế bào.

- Mất nước đẳng trương: Thường do nôn, tiêu chảy, mất máu, mất huyết tương (bong)... ở những trường hợp này người bệnh mất đồng thời cả nước và chất điện giải. Hậu quả xấu là trụy tim mạch, hạ huyết áp và nhiễm độc thần kinh.

\* Theo vị trí mất nước người ta chia ra 2 loại:

- Mất nước ngoại bào: Thường gặp với dấu hiệu giảm khối lượng tuần hoàn. Khi khối lượng tuần hoàn giảm 1/3 thì gây nguy hiểm cho bệnh nhân, khi khối lượng tuần hoàn giảm 2/3 thì bệnh nhân tử vong.

- Mất nước nội bào: Nước bị kéo từ tế bào ra ngoài do tình trạng ưu trương ngoại bào. Gặp trong sốt mà không được bù đủ nước, phẫu thuật ống tiêu hoá, cường tuyến thượng thận.

Tùy mức độ, biểu hiện bằng các dấu hiệu:

- + Khát: khi mất 2,5% dịch nội bào
- + Mệt mỏi, khô miệng, đái ít: khi mất 4 - 7%
- + Buồn ngủ, chuột rút, ảo giác, tăng thân nhiệt, mê man: khi mất 7 - 14%.

2.1.2. *Một số trường hợp mất nước*

- Mất nước do mất nhiều mồ hôi

+ Mất nước loại này thường xảy ra vào mùa nóng hay khi lao động ở nơi có nhiệt độ và độ ẩm cao (lao động trong hầm lò).

+ Mồ hôi có thể mất từ 0,2 lít - 1 lít/ 24 giờ tùy theo hoạt động của cơ thể, nhiệt độ và độ ẩm của môi trường. Mất mồ hôi thì mất nước nhiều hơn điện giải (mất nước ưu trương). Trường hợp đặc biệt, mồ hôi có thể mất đến 4 lít/ 1 giờ.

+ Mất mồ hôi bệnh nhân mất nước là chủ yếu, cho nên làm tăng áp lực thẩm thấu ở dịch gian bào gây cảm giác khát.

+ Trong trường hợp mất nhiều mồ hôi do lao động, người mất nước còn kèm theo mất điện giải. Vì vậy cần phải bù cả nước và điện giải cho bệnh nhân. Nhưng nếu chỉ uống nước sẽ dẫn đến giảm lực thẩm thấu dịch ngoại bào so với tế bào, nước sẽ vào tế bào gây ngộ độc nước. Trường hợp mất nước này dễ bù như uống Oresol, nước khoáng ...

- *Mất nước do tiêu chảy:*

+ Mỗi ngày ống tiêu hoá tiết khoảng 8 lít dịch kèm theo các chất điện giải. Dịch tiêu hoá được hấp thu toàn bộ cùng với nước của thức ăn. Khi cần thiết ống tiêu hoá có thể hấp thu tới 30 lít/ ngày (trong đại nhát). Ngược lại, khi bị viêm hoặc ngộ độc, ống tiêu hoá “tiết phản ứng” tới 30 - 40 lít/ ngày.

+ Trong tiêu chảy cấp, mất nước xảy ra cấp diễn với số lượng lớn dẫn đến giảm khối lượng tuần hoàn gây *trụy mạch (huyết áp tụt)*.

+ Ngoài ra mất nước còn làm cho máu bị cô đặc, giảm tốc độ tuần hoàn, cơ thể thiếu oxy gây rối loạn chuyển hoá giải phóng acid. Kết hợp với mất kiềm trong dịch tiêu hoá, bệnh nhân càng lâm vào tình trạng *nhiễm toan*.

+ Tình trạng mất nước và nhiễm toan gây nhiễm độc thần kinh và rối loạn các chức năng (tuần hoàn, hô hấp ...) tạo thành vòng xoắn bệnh lý (xem thêm phần sinh lý bệnh tiêu hoá).

Vì vậy khi bị tiêu chảy cấp cần phải bù nước và điện kịp thời để cắt vòng xoắn bệnh lý trong tiêu chảy.

- *Mất nước do sốt*

+ Khi sốt, bệnh nhân tăng đào thải nhiệt, chuyển hóa tăng, nhu cầu oxy tăng sẽ làm tăng không khí dẫn đến mất nước. Cuối cơn sốt, bệnh nhân còn bị mất nước kèm theo mất điện giải do vã mồ hôi.

+ Trong điều trị ngoài bù nước cần phải bù điện giải cho bệnh nhân. Những trường hợp sốt cao, bệnh nhân mất nước nhiều có thể bị hạ huyết áp, trụy mạch. Vì vậy cần phải theo dõi huyết áp đôi với bệnh nhân sốt cao ở giai đoạn cuối (giai đoạn sốt lui).

- *Mất nước do nôn*

+ Đối với các trường hợp nôn cao (do bệnh dạ dày, thai nghén ...), ngoài mất nước bệnh nhân kèm theo mất HCl (mất dịch vị). Lúc đầu cơ thể sẽ bị nhiễm kiềm, nhưng sau đó bệnh nhân mất nước nhiều (đặc biệt đối với phụ nữ có thai và bệnh nhân do chuyển hoá cao) dễ gây rối loạn chuyển hoá tích nhiều sản phẩm acid làm che lấp hiện tượng nhiễm kiềm và chuyển thành nhiễm toan.

+ Đối với trường hợp nôn thấp (tắc ruột), ngoài mất nước bệnh nhân còn mất dịch tiêu hoá (dịch kiềm) cho nên bệnh nhân rơi vào tình trạng nhiễm toan.

+ Đặc điểm của mất nước do nôn là ngoài mất nước, điện giải còn có rối loạn cân bằng acid - base, vì vậy ngoài bù nước cần phải điều chỉnh acid - base cho bệnh nhân. Mất nước do nôn, khối lượng nước mất không nhiều nhưng việc bù nước rất khó khăn và thường nôn kéo dài, nên lượng nước mất cũng đáng kể.

- *Mất nước do thận*: Là loại mất nước ưu trương, dễ bù nước và điện giải, ít gây rối loạn chuyển hoá nước, điện giải và thăng bằng acid - base, gặp trong bệnh đái tháo nhạt.

**2.2. Tích nước (phù)**: Là hiện tượng nước bị giữ lại trong cơ thể gây hiện tượng tích nước hay phù thũng.

2.2.1. *Ngộ độc nước*: Hiếm gặp trên lâm sàng vì khả năng đào thải nước của cơ thể rất tốt, ngộ độc nước thường xảy ra khi truyền quá nhiều dịch cho người bị mê man. Người tỉnh khi bị ngộ độc nước có biểu hiện: buồn nôn, nôn, nhức đầu, mệt mỏi trí não, lú lẫn, co giật ...

2.2.2. *Phù thũng*: Phù là tình trạng tích nước quá mức bình thường trong khoảng gian bào. Thũng là tình trạng tích nước ở khoang tự nhiên.

2.2.3. *Cơ chế gây phù*

Cơ chế gây phù và thũng giống nhau: có 5 cơ chế sau:

- Do tăng áp lực thuỷ tĩnh ở lòng mạch:

+ Áp lực thuỷ tĩnh có tác dụng đẩy nước từ nơi có áp lực cao đến nơi có áp lực thấp. áp lực keo có tác dụng ngược lại.

+ Khi áp lực thuỷ tĩnh trong lòng mạch tăng (áp lực máu tăng), khả năng đẩy nước của áp lực thuỷ tĩnh sẽ thắng khả năng kéo nước của áp lực keo, nước bị đẩy từ lòng mạch ra ngoài gian bào gây phù.

+ Gặp trong các trường hợp phù do suy tim, tăng áp lực tĩnh mạch cửa do xơ gan, phù đáy mắt trong cao huyết áp, phù do thất ga - rô ...

- Do giảm áp lực keo trong huyết tương:

+ Khi áp lực keo trong máu giảm đi làm cho khả năng kéo nước từ gian bào trở về máu giảm hơn khả năng đẩy nước từ lòng mạch ra gian bào của áp lực thuỷ tĩnh. Cho nên nước từ trong mạch ra ngoài gian bào gây phù.

+ Gặp trong phù do suy dinh dưỡng (thiếu protein máu), thận hư nhiễm mỡ (mất nhiều protein ra nước tiểu), suy gan (giảm tổng hợp protein cho huyết tương)...

- Do tăng tính thấm của màng mạch (với protein):

+ Bình thường protein không đi qua được thành mạch để ra gian bào.

+ Khi thành mạch bị tổn thương làm tăng tính thấm thành mạch với protein và protein sẽ qua thành mạch ra gian bào làm áp lực keo trong lòng mạch giảm.

+ Áp lực thuỷ tĩnh sẽ thắng áp lực keo và đẩy nước từ lòng mạch ra gian bào gây phù. Gặp trong phù phổi cấp (do thiếu oxy nuôi dưỡng thành mạch), viêm (thiếu oxy tại vùng viêm)...

- Do tăng áp lực thẩm thấu trong máu và gian bào:

+ Trong một số trường hợp bệnh lý,  $\text{Na}^+$  bị giữ lại ở máu và gian bào làm cho áp lực thẩm thấu tăng lên dẫn đến tích nước gian bào gây phù.

+ Gặp trong: viêm thận (nhất là viêm cầu thận), u thượng thận (hội chứng Conn: do tăng tiết aldosterone và các corticoid).

- Do tắc mạch bạch huyết:

+ Khi tắc mạch bạch huyết làm tăng áp lực thủy tĩnh phí trước vùng bị tắc, đẩy nước từ trong lòng mạch huyết ra gian bào gây phù.

+ Gặp trong phù do giun chỉ, do tắc ống bạch mạch, viêm bạch mạch.

Ngoài ra mật độ của mô cũng là điều kiện thuận lợi làm cho phù biểu hiện sớm hay muộn, rõ rệt hay không. Tổ chức lỏng lẻo thì phù sẽ xuất hiện sớm và rõ hơn (như ở mí mắt).

- *Sự phối hợp của các cơ chế gây phù*

Trên thực tế lâm sàng, mỗi loại phù thường có nhiều cơ chế gây phù tham gia, trong đó có một vài cơ chế chính.

- Phù viêm: có nhiều cơ chế tham gia (Tăng áp lực thủy tĩnh, tăng tính thấm thành mạch, tăng áp lực thẩm thấu và áp lực keo gian bào), nhưng tùy từng giai đoạn mà cơ chế nào là chính. ở giai đoạn xung huyết cơ chế chính là do áp lực thủy tĩnh, giai đoạn sinh hoá chất trung gian và tổn thương tổ chức cơ chế chính là do tăng tính thấm thành mạch.

- Phù trong suy tim phải: cơ chế chính là do tăng áp lực thủy tĩnh ở mạch ngoại vi, ngoài ra còn có các cơ chế khác tham gia như giảm lọc ở cầu thận gây tích nước và tích muối, thiếu ôxy gây tăng tính thấm thành mạch.

- Phù phổi cấp trong suy tim trái cơ chế chính là tăng áp lực thủy tĩnh ở mao mạch phổi, ngoài ra còn có các cơ chế khác là tăng tính thấm thành mạch do thiếu ôxy và cường thần kinh phế vị.

- Trong suy gan: Có nhiều cơ chế tham gia như giảm áp lực keo trong máu, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, tăng aldosterone gây giữ nước và muối, tăng tính thấm thành mạch do gan không huỷ hết chất độc.

Dựa vào các cơ chế gây phù và sự phối hợp của các cơ chế gây phù trong bệnh lý mà chúng ta có thể đưa ra các kế hoạch theo dõi, chăm sóc và điều trị hợp lý cho mỗi loại phù.

#### 2.2.4. Phân loại phù

- Phù toàn thân:

+ Là hiện tượng tích nước ở gian bào trong toàn cơ thể.

+ Cơ chế thường do tăng áp lực thủy tĩnh (phù suy tim phải), giảm áp lực keo trong máu (phù suy gan, suy dinh dưỡng, hội chứng thận hư), tăng áp lực thẩm thấu trong máu và gian bào (phù trong viêm thận).

- Phù cục bộ:

+ Là hiện tượng tích nước ở gian bào chỉ xảy ra ở một bộ phận, một phần của cơ thể.

+ Cơ chế do: tăng tính thấm thành mạch cục bộ (dị ứng, côn trùng đốt, viêm ...), tắc mạch bạch huyết (giun chỉ, viêm bạch mạch...), tăng áp lực thủy tĩnh cục bộ (phù phổi cấp, thất garô).

- Phù ngoại bào: phù ngoại bào (các loại phù trên)

- Phù nội bào: khi mất Natri, ứ nước ngoại bào nước vào trong tế bào gây ứ nước nội bào. Gặp trong suy thượng thận, bù nước nhược trương khi mất điện giải đáng kể...

**3. Rối loạn cân bằng điện giải:** Khi rối loạn cân bằng điện giải sẽ ảnh hưởng đến các hoạt động của các cơ quan trong cơ thể, quan trọng hơn cả là Natri, Kali.

**3.1. Rối loạn cân bằng Natri huyết:** Natri có mặt chủ yếu ở khu vực ngoài tế bào. Nó tham gia duy trì áp lực thẩm thấu và hệ đệm.

- Giảm natri huyết gây hiện tượng nước vào tế bào, giảm thể tích máu dẫn đến giảm huyết áp, trụy mạch, thiếu niệu, suy thận. Giảm natri huyết đường do mất natri qua đường tiêu hóa (nôn, hút dịch trong tắc ruột, tiêu chảy cấp), qua nước tiểu (viêm thận kinh, bệnh Addison), qua mồ hôi.

- Tăng natri huyết: ít gặp hơn, thường xảy ra do bệnh nội tiết như ưu năng thượng thận (bệnh Cushing), dùng nhiều ACTH, cortison, tăng aldosterone sau suy tim, suy gan, suy thận ... Khi tăng natri huyết dẫn đến giữ nước gây phù, tăng huyết áp, thiếu máu, giảm protein huyết...

**3.2. Rối loạn cân bằng Kali huyết:** Kali là ion chủ yếu trong tế bào, nhưng ngoài tế bào nó cũng có vai trò quan trọng trong việc duy trì tính chịu kích thích của sợi cơ, nhất là tim.

- Giảm kali huyết: Khi giảm kali huyết bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi cơ, liệt chi, tắc ruột, tụt huyết áp tâm trương, nhịp tim nhanh.... Gặp trong nôn, tiêu chảy viêm thận kinh điển, dùng thuốc lợi tiểu quá mức...

- Tăng kali huyết: Là trường hợp cấp cứu, vì có nguy cơ gây ngừng tim. Triệu chứng nghèo nàn, chủ yếu là thần kinh lú lẫn, mệt mỏi, buồn chân tay, liệt mềm. Quan trọng nhất là triệu chứng về tim: tim đập chậm, nhỏ, rung thất, trụy mạch ngoại vi và ngừng tim. Tăng kali huyết thường gặp trong thiếu năng thận, phá hủy tổ chức rộng (tan huyết, nhiễm trùng nặng), nhiễm toan, điều trị kali quá liều ....

## **B. Rối loạn cân bằng ACID - Base**

### **1. Đại cương**

#### **1.1. Ý nghĩa của pH máu**

Độ pH cần thiết cho các phản ứng chuyển hóa; các phản ứng chỉ xảy ra ở pH thích hợp. pH máu luôn thay đổi vì:

- + Nhận sản phẩm acid từ chuyển hóa tế bào.
- + Nhận các acid, kiềm từ thức ăn.
- + Trao đổi acid, kiềm với dịch tiêu hóa.

Do đó ở máu luôn diễn ra quá trình điều hòa pH để duy trì hằng định pH (7,4). Máu điều hòa pH bằng:

- + Các hệ thống đệm



- + Đào thải CO<sub>2</sub> qua phổi
- + Đào thải các acid không bay hơi qua thận

## 1.2. Các cơ chế điều hòa pH máu

### 1.2.1. Hệ thống đệm:

- Hệ thống đệm trong huyết tương và trong tế bào gồm một acid yếu và muối của nó với một base mạnh (Na<sup>+</sup> hay K<sup>+</sup>). Khi tế bào đào thải acid, muối kiềm của hệ thống sẽ tham gia phản ứng biến thành muối trung tính và acid của hệ thống đệm là acid yếu do vậy pH không bị giảm nhiều. Nếu một chất kiềm vào huyết tương, sẽ bị acid của hệ thống đệm trung hòa đồng thời xuất hiện muối yếu làm pH ít tăng.

- Các hệ thống đệm của máu:

+ **Hệ bicarbonat H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / NaHCO<sub>3</sub>** có hiệu suất thấp, nhưng dung lượng lớn nhất trong huyết tương. Dung lượng lớn nên NaHCO<sub>3</sub> được xem là dự trữ kiềm của máu.

+ **Hệ phosphat NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> / Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>** có hiệu suất lớn hơn nhưng dung lượng kém, nên khả năng đệm hạn chế. Tuy vậy trong tế bào có vai trò rất quan trọng, nhất là tế bào ống thận.

+ **Hệ protein / proteinat:** ở môi trường acid protein thể hiện tính kiềm và ngược lại vì vậy chúng có vai trò đệm yếu. Với lượng lớn trong huyết tương nó có vai trò đệm đáng kể.

+ **Hệ HHb / KHB và HHbO<sub>2</sub> / KHbO<sub>2</sub>** của hồng cầu có dung lượng rất lớn và có vai trò quan trọng trong đào thải acid cacbonic.

### 1.2.2. Vai trò của hô hấp

Lượng acid cacbonic do tế bào sản ra hằng ngày cùng với acid cacbonic sinh ra do phản ứng đệm, được hệ thống đệm hemoglobin của hồng cầu mang thải ra phổi.

- Ở các mô: pH thấp vì các chất thải tế bào, sự có mặt của hồng tạo ra quá trình kiềm hóa rất mạnh KHbO<sub>2</sub> phân ly tạo ra KHB và O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> vào tế bào đồng thời CO<sub>2</sub> từ huyết tương vào hồng cầu tạo ra H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kết hợp với KHB để tạo ra HHb và KHCO<sub>3</sub>. Chất này phân ly cho HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ra huyết tương tạo ra muối kiềm NaHCO<sub>3</sub> và đón nhận Cl<sup>-</sup> vào hồng cầu, làm tăng pH huyết tương.

- Ở phổi: sự đào thải mạnh mẽ CO<sub>2</sub> làm pH tăng lên nhưng được điều chỉnh bằng các phản ứng ngược lại.

+ Oxy vào hồng cầu tạo acid mạnh HbO<sub>2</sub>, chất này đẩy H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ra khỏi muối của nó KHCO<sub>3</sub> và phân ly thành CO<sub>2</sub> thải ra phổi.

Cl<sup>-</sup> ra khỏi hồng cầu làm toan hóa huyết tương

- Trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với CO<sub>2</sub>. Khi cơ thể tích nhiều CO<sub>2</sub> trung tâm này bị kích thích, tăng thông khí và CO<sub>2</sub> được đào thải. Ngược lại khí CO<sub>2</sub> giảm hoặc NaHCO<sub>3</sub> tăng, pH tăng trung tâm hô hấp bị ức chế.

### 1.2.3. Vai trò của thận

Tế bào ống thận có đặc điểm:

- Nhiều men cacbonic anhydrase nên dễ dàng tạo ra  $H_2CO_3$  và phân ly nó thành  $HCO_3^-$  và  $H^+$

- Nhiều men glutaminase tạo ra được các nhóm  $NH_4$  từ glutamin

## 2. Rối loạn cân bằng acid-base

Sự rối loạn đưa đến nhiễm acid hoặc nhiễm base.

### 2.1. Nhiễm acid

2.1.1. *Nhiễm acid* là tình trạng các acid từ tế bào hoặc ngoại môi vào huyết tương làm pH hạ thấp, các hệ thống đệm sẽ tham gia điều hòa.

#### 2.1.2. Phân loại

- Theo mức độ, ta có nhiễm acid còn bù và mất bù. Nhiễm acid còn bù khi các hệ thống đệm trung hòa được acid, làm pH acid không giảm; nhiễm acid mất bù khi pH giảm.

- Theo nguyên nhân, ta có nhiễm acid hơi và nhiễm acid cố định.

+ *Nhiễm acid hơi:*

Do acid cacbonic ứ đọng, làm tăng  $NaHCO_3$ .

Gặp trong dùng thuốc ức chế hô hấp (thuốc mê, thuốc ngủ, morphin...), khi có các bệnh đường hô hấp làm cản trở không khí (hen, xơ phổi, viêm phổi, hẹp phế quản, liệt cơ hô hấp...), khi ngạt khi thở trong môi trường kín.

Hậu quả là thận tăng hấp thu dự trữ kiềm, đào thải  $Cl^-$ , hồng cầu thu nhận  $Cl^-$  (phồng lên)

+ *Nhiễm acid cố định*

Do nhiễm acid chuyển hóa (nội sinh) hoặc acid từ ngoại môi (thuốc, truyền dịch) và do không đào thải được acid hoặc mất nhiều kiềm.

#### **Gặp trong**

\* Lao động nặng, chuyển hóa yếm khí (sinh acid lactic), đái đường (sinh thể ceton),

đói, sốt, nhiễm khuẩn (rối loạn chuyển hóa glucid và lipid)

\* Suy thận (kém đào thải acid và hấp thu dự trữ kiềm), ỉa chảy nặng (mất kiềm) và rối loạn chuyển hóa, mất nước (kém đào thải và rối loạn chuyển hóa)

Hậu quả là dự trữ kiềm giảm, tăng đào thải  $CO_2$

## 2.2. Nhiễm kiềm (base)

Hiếm xảy ra và cơ thể chịu đựng tương đối dễ dàng hơn so với nhiễm acid cùng mức độ

### 2.2.1. Nhiễm kiềm hơi

- Xảy ra khi có tăng thông khí làm mất nhiều  $H_2CO_3$  (khí lên cao, trong nghiệm pháp thở nhanh, sốt u não, viêm não...)

- Cơ thể bù trừ bằng cách giảm dự trữ kiềm (tăng đào thải ở thận, giảm  $Ca^{++}$ )

huyết tương) và tăng  $\text{Cl}^-$  (hấp thu ở thận).

### 2.2.2. Nhiễm kiềm cố định

- Gặp trong sau khi ăn (tiết nhiều  $\text{HCl}$  ở dạ dày), uống nhiều thuốc kiềm, truyền nhiều dịch kiềm, khi nôn (mất  $\text{HCl}$ ), mất  $\text{Cl}^-$  theo nước tiểu (khi dùng thuốc lợi tiểu, teo thận).
- Hậu quả là tăng dự trữ kiềm trong máu, kéo theo giảm thông khí và giữ lại  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ; nước tiểu đào thải nhiều dự trữ kiềm...

## LƯỢNG GIÁ

1. Căn cứ lượng điện giải mất kèm theo nước, người ta chia mất nước thành mấy loại, cho ví dụ?
2. Mất nước theo khu vực có mấy loại? cho ví dụ
3. Cơ chế và biểu hiện của mất nước do ra nhiều mồ hôi và nôn?
4. Phân tích hậu quả của mất nước?
5. Cơ chế nào gây phù trong bệnh suy dinh dưỡng? Vì sao?
6. Cơ chế nào gây phù trong bệnh suy tim? Vì sao?
7. Trình bày vai trò của phổi, thận trong điều hòa pH máu?

# BÀI 8

## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA GLUCID

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được định nghĩa và bệnh căn của giảm glucose máu.
2. Trình bày được cơ chế và biểu hiện lâm sàng của giảm glucose máu.
3. Trình bày được nguyên nhân, hậu quả của tăng glucose máu.
4. Giải thích được cơ chế bệnh sinh của bệnh tiểu đường.

### NỘI DUNG

#### 1. Sơ lược về sinh lý, sinh hóa quá trình chuyển hóa Glucid

##### 1.1. Vai trò của glucid đối với cơ thể

Glucid là nguồn cung cấp và dự trữ năng lượng chủ yếu và trực tiếp của mọi hoạt động của tế bào, cơ quan của cơ thể.

##### 1.2. Tiêu hóa, hấp thu, vận chuyển

- Glucid là nguồn năng lượng chủ yếu và trực tiếp của cơ thể, ngoài ra nó cũng có vai trò cấu tạo và chức năng. Trong cơ thể người, glucid tồn tại dưới 3 dạng chủ yếu:

- + Dạng dự trữ: Glycogen, tập trung nhiều ở gan và cơ.
- + Dạng vận chuyển: Glucose trong máu và các dịch ngoại bào.
- + Dạng tham gia cấu tạo tế bào và các chất khác

- Nhờ các men của tụy và ruột, các polysaccarid và disaccarid của thức ăn biến thành monosaccarid (chủ yếu là glucose, fructose và galactose) rồi được hấp thu.

- Theo tĩnh mạch cửa, glucid qua gan và bị giữ lại phần lớn ở đây. Gan là cơ quan dự trữ glucid (dưới dạng cao phân tử là glycogen) quan trọng nhất của cơ thể để duy trì cân bằng đường huyết trong 5- 6 giờ bằng cách chuyển glycogen thành glucose cung cấp cho máu.

- Cơ dự trữ tới 250g glucid cho nhu cầu riêng của mình. Sau co cơ, cơ bổ sung glucid từ máu và có thể làm mức glucose trong máu giảm rõ rệt.

- Glucose ở máu khuếch tán tự do qua vách mao mạch vào gian bào. Trong tế bào, glucose chủ yếu biến thành năng lượng ATP dùng cho hoạt động của tế bào.

- Nếu cơ thể được bổ sung nhiều glucid, phần thừa sẽ được biến thành acid béo và một số acid amin. Nếu thiếu, cơ thể sẽ thoái biến mỡ và protid để bù đắp phần năng lượng thiếu hụt. Khi glucose trong máu > 1,6g/ lít, sẽ xuất hiện glucose trong nước tiểu vì vượt quá khả năng hấp thu của ống thận.

##### 1.3. Chuyển hóa

Vào tế bào, lập tức glucose (cả fructose và galactose) biến thành glucose - 6 - phosphat (G.6.P) dưới tác dụng của men hexokinase. Từ đây, tùy theo nhu cầu và tùy loại tế bào mà G.6.P có thể theo các con đường sau:

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

- Khử phosphate cung cấp lại glucose cho máu xảy ra ở gan.
- Thoái biến thành Acid pyruvic rồi Acetyl CoA vào chu trình Krebs cho năng lượng,

CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O xảy ra ở ty lạp thể của mọi tế bào: gọi là *con đường đường phân*.

- Tham gia chu trình Pentose tạo ra acid béo xảy ra ở gan, mô mỡ trong trường hợp thừa G.6.P và với sự hỗ trợ của insulin.

#### 1.4. Điều hòa glucose máu

- Bình thường, mức glucose máu khoảng 1g/lít. (giao động từ 0,8 đến 1,2 g/l - tương đương 4,4 - 6,66 mmol/l).
- Khi cơ thể sử dụng mạnh glucose (lao động nặng, hưng phấn thần kinh, sốt ...), Glucose máu có thể tăng tới 1,2 - 1,5 g/l.
- Khi nghỉ ngơi, ngủ ... glucose máu giảm tới 0,8 g/l
- Khi glucose máu vượt quá 1,6 g/l (tương đương 8,88 mmol/l) sẽ bị đào thải qua thận do vượt quá ngưỡng hấp thu của thận
- Khi giảm xuống dưới 0,6g/l (3,3 mmol/l) thì tế bào sẽ thiếu năng lượng có thể dẫn đến hôn mê và tử vong nếu không xử trí kịp thời
- Bình thường cơ thể có khả năng cung cấp đủ năng lượng glucose thiêu thụ và duy trì glucose máu ở mức thích hợp từ 0,8 - 1,2 g/l là nhờ sự điều hoà của hệ thống nội tiết thần kinh:

##### 1.4.1. Yếu tố nội tiết

###### \* **Insulin**

- Insulin làm giảm glucose máu rất nhanh và mạnh.
- Làm giảm thoái biến các chất tạo ra glucose (glycogen, protid, lipid)

###### \* **Adrenalin**

- Gây tăng glucose máu.

###### \* **Glucagon**

- Cơ chế tác dụng tương tự như Adrenalin nhưng làm tăng glucose máu kéo dài hơn.

###### \* **Glucocorticoid của vỏ thượng thận**

- Làm tăng glucose máu

###### \* **Growth Hormone (GH, STH)**

- Làm tăng glucose máu

##### 1.4.2. Yếu tố thần kinh

- Sự hưng phấn của vỏ não và hệ giao cảm (stress) làm tăng glucose máu
- Vai trò của vùng dưới đồi thông qua hệ nội tiết điều hòa glucose máu: do kích thích một số tuyến nội tiết hoặc huy động lipid, protid làm tăng glucose máu.

## 2. Rối loạn chuyển hóa glucid

Rối loạn cân bằng glucose máu: Rối loạn glucose máu được phản ánh ở lượng glucose máu tăng hay giảm.

**2.1. Giảm glucose máu:** Xảy ra khi nồng độ glucose máu dưới 0,8g/l.

### 2.1.1. Định nghĩa

Giảm glucose máu là một tình trạng mà trong đó, nồng độ glucose máu hạ thấp một cách bất thường. Do nồng độ glucose trong máu lúc đói thay đổi tùy theo từng lứa tuổi (ở trẻ con thấp hơn ở người lớn, đặc biệt ở trẻ sơ sinh thì lại càng thấp nhất là ở những trẻ đẻ non) cho nên các trị số glucose máu giảm dưới 80mg% (0,8g/l) chỉ được xem là hạ đường huyết về mặt sinh hóa học. Các trị số glucose máu thấp chỉ có ý nghĩa thực sự khi nào chúng kèm theo với những biểu hiện lâm sàng đặc trưng, khi đó mới cần đến sự can thiệp của người thầy thuốc.

### 2.1.2. Bệnh cần

Giảm glucose máu có thể do:

#### \* **Giảm cung cấp**

- Do kém hấp thu glucose ở ruột: gặp trong các trường hợp như: đói ăn dài ngày, thiếu men tiêu hóa, giảm diện tích hấp thu của ruột, ...

Trong đói dài ngày, giảm glucose máu có biểu hiện lâm sàng trung bình sau khoảng 50 ngày (đối với người khỏe mạnh) do kiệt cơ chất cần cho sinh đường mới.

- Do giảm tiết glucose từ gan vào máu: Gặp trong các trường hợp sau:

+ Thương tổn gan: do các tác nhân như: độc chất (rượu), tế bào ác tính, viêm nhiễm, xơ hóa,... Cơ chế gây hạ glucose máu là hậu quả của giảm dự trữ glycogen trong gan, giảm tiết glucose từ gan vào máu và giảm tạo glucose từ các nguồn khác.

+ Các bệnh gây ứ đọng glycogen ở gan: giảm glucose máu chỉ xuất hiện ở các bệnh gây ứ glycogen tiên phát ở gan còn các bệnh gây ứ glycogen tiên phát ở cơ thì không gây hạ glucose máu. Cơ chế chung là do thiếu men giáng hóa glycogen.

+ Bệnh galactose máu: Giảm glucose máu xuất hiện sau khi ăn sữa, cơ chế có lẽ do tăng galactose 1 phosphat trong máu cản trở sự phóng thích glucose từ gan bằng cách ức chế men photpho-glucozamatase và men glucose 6 photphatase.

+ Bệnh fructose máu: Là những bệnh không dung nạp fructose di truyền, cơ chế do thiếu men aldolase dẫn đến tích lũy fructose 1 photphate có thể gây ức chế các enzym liên quan đến sự phóng thích glucose từ gan vào máu.

- Do quá trình tân tạo glucose ở gan bị hạn chế trên cơ địa của một bệnh suy dinh dưỡng (bệnh Kwashiorkor).

#### \* **Tăng tiêu dùng**

- Do tăng quá trình oxy hóa trong tế bào: gặp trong sốt, liên tục gắng sức quá mạnh và lao động nặng nhọc, các khối u ác tính.

- Do tăng sử dụng quá mức glucose vào nhiều đường chuyển hóa khác nhau: Gặp trong các trường hợp tăng insulin thực thể do u tế bào beta của tuyến tụy.

- Do thiếu men tổng hợp glycogen nên dễ xảy ra giảm glucose máu nặng nhất là sau một đêm nhịn ăn.

- Do mất qua thận: cơ chế do thiếu bả sinh photphatase cần thiết ở ống thận nên ngưỡng thận đối với glucose bị giảm gây đái đường thận.

#### \* **Do điều hòa cân bằng glucose máu bị rối loạn**

- Do tăng insulin chức năng: gặp trong phẫu thuật cắt bỏ dạ dày, giai đoạn tiền đái đường, béo phì, nhạy cảm với leucin, tích các thể ketone và không rõ nguyên nhân.
- Do thiếu năng các tuyến nội tiết chế tiết các hormon gây tăng glucose máu: Như thiếu năng tuyến yên và vỏ thượng thận (giảm ACTH, TSH, giảm glucocorticoid), thiếu hụt tế bào alpha của tụy, suy tụy thượng thận,...

### 2.1.3. Cơ chế của các biểu hiện lâm sàng trong giảm glucose máu

Không có sự tương quan hằng định nào giữa nồng độ glucose trong máu với sự tiến triển và mức độ trầm trọng của các triệu chứng của giảm glucose máu. Tốc độ giảm glucose máu hình như là một yếu tố quan trọng quyết định sự xuất hiện của các triệu chứng, nhưng ngay với những nồng độ glucose máu cực kỳ thấp cũng có những đáp ứng rất khác nhau.

Các triệu chứng của giảm glucose máu chủ yếu là do những rối loạn hoạt động của hệ thần kinh trung ương. Mô thần kinh có rất ít hydrat cacbon dự trữ và khác với các mô khác, nó không thể sử dụng một loại đường nào khác để tạo năng lượng ngoài glucose. Do đó, tổ chức thần kinh phải lệ thuộc hoàn toàn vào sự cung cấp glucose từ máu đến một cách liên tục và đầy đủ để duy trì hoạt động.

Có thể phân chia tình trạng hạ glucose máu làm 2 giai đoạn:

#### \* **Giai đoạn đầu (giai đoạn thích nghi):**

Glucose máu giảm sẽ:

- Làm giảm nồng độ glucose 6 photphat trong tế bào phát sinh cảm giác đói.
- Kích thích hệ thống nội tiết bài tiết các hormon gây tăng glucose máu, lâm sàng rõ nét nhất là những kích thích lên hệ giao cảm làm tăng tiết các catecholamin. Catecholamin tác dụng lên:

- + Các mạch máu ngoại biên: gây co mạch làm cho da xanh nhợt.
- + Tim: làm cho tim đập nhanh, mạnh thể hiện nhịp tim nhanh, hồi hộp, đánh trống ngực, huyết áp tăng.
- + Tuyến mồ hôi: kích thích tăng tiết nên vã mồ hôi.
- + Mắt: Làm giãn đồng tử tạo cảm giác hoa mắt, mờ mắt. đồng thời còn có cảm giác mệt mỏi (do cơ thiếu năng lượng?), nhức đầu (do giãn mạch não, tăng huyết áp, tăng lượng máu lên não, tăng áp nội sọ?)....

Khi glucose máu giảm dưới 0,5 g/l thì hệ phó giao cảm (dây X) sẽ bị kích thích làm cho nhịp tim chậm có thể gây ngất xỉu, và làm tăng nhu động dạ dày ruột gây cảm giác cồn cào trong ruột ...

#### \* **Giai đoạn muộn (giai đoạn mất bù)**

Nếu glucose máu vẫn tiếp tục giảm và không được cung cấp kịp thời thì sẽ có những biểu hiện của thương tổn thần kinh trung ương, đặc biệt là vỏ não rất nhạy cảm với giảm glucose hơn các vùng não khác nên các dấu hiệu lâm sàng trong giai đoạn này chủ yếu là các dấu hiệu của thương tổn vỏ não:

- Rối loạn cảm giác, thị giác: chóng mặt, dị giác da, nhìn đôi, ba, ảo giác ...
- Rối loạn ngôn ngữ: nói líu lợ, nói ngọng, nói không ra tiếng ...
- Rối loạn vận động: run rẩy, mất phối hợp động tác, liệt nửa người (kèm những

dấu chứng tổn thương bó tháp, babinski dương tính), co giật, hôn mê. Nếu được điều trị kịp thời thì những dấu chứng thần kinh trên sẽ biến mất rất nhanh và thường không để lại di chứng.

## **2.2. Tăng glucose máu:** Khi nồng độ glucose máu trên 1,2g/l

\* *Nguyên nhân:* Tăng cường glucose máu gặp sau bữa ăn nhiều glucid; khi giảm tiêu thụ glucose (thiếu O<sub>2</sub>; gây mê, ngạt); hưng phấn thần kinh giao cảm (hồi hộp, tức giận); thiếu vitamin B<sub>1</sub> gây ú trệ acid pyruvic; u não, u sán não, kém nhạy cảm của tế bào thần kinh với insulin (tuổi già); giảm tiết insulin hoặc tăng tiết hormone đối lập; tăng hoạt tính của insulinase (có tác dụng huỷ insulin).

\* *Hậu quả của tăng glucose máu:* Tăng glucose máu không gây độc với tế bào, nhưng nếu glucose máu trên 1,6g/l sẽ gây đường niệu, bệnh nhân đái nhiều kèm theo mất natri và kali, dẫn đến rối loạn điện giải, mất nước và khát. Trong trường hợp tuy vẫn tiết được insulin thì glucose sẽ nhanh chóng được sử dụng và dự trữ, glucose máu trở về bình thường, tình trạng trên sẽ qua. Nhưng nếu tuy không tiết được hoặc giảm tiết insulin thì glucose sẽ tăng cao và gây bệnh tiểu đường.

## **2.3. Bệnh tiểu đường:**

Bệnh tiểu đường được mô tả từ thế kỷ thứ XI với các triệu chứng: ăn nhiều, đái nhiều, uống nhiều, gày nhanh và nước tiểu có vị ngọt. Qua thực nghiệm nghiên cứu và kết hợp với lâm sàng, người ta đã tìm ra nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của nó.

### **2.3.1. Nguyên nhân**

Nguyên nhân của bệnh tiểu đường rất phức tạp, chia ra thành 2 nhóm:

\* *Tiểu đường typ I (Do giảm hoạt động của tế bào beta tụy):* Bệnh có tính chất nguyên phát, có thể di truyền hoặc mắc phải.

- Di truyền: Bệnh phát từ lúc còn trẻ, thường gặp ở lứa tuổi dưới 20. Tiến triển của bệnh nhanh và có biểu hiện rất nặng.

- Mắc phải: Gặp trong xơ cứng mạch tụy: ăn uống quá nhiều chất hữu cơ làm tăng tiết insulin lâu ngày gây suy kiệt tế bào beta tụy; ngộ độc alloxan gây tổn thương tế bào beta tụy. ...

Trong các trường hợp này, tế bào beta tụy bị tổn thương giảm tiết insulin dẫn đến giảm insulin máu (gọi là thiếu insulin tuyệt đối) và điều trị rất có kết quả.

\* *Tiểu đường typ II (tiểu đường không phụ thuộc insulin):* Bệnh thường gặp ở người già, do tăng tiết của tế bào beta tụy (tăng tiết phản ứng), với insulin cao hoặc bình thường trong máu nhưng không hoạt động (gọi là thiếu insulin tương đối).

Trường hợp này điều trị bằng insulin ít có hiệu quả nhưng nếu tụy tăng tiết phản ứng kéo dài sẽ dẫn đến hậu quả là suy tế bào Beta tụy, dẫn đến tiểu đường do giảm insulin. Gặp trong ưu năng của tuyến đối lập insulin, hoạt hoá men insulinase gây phá huỷ insulin, cơ thể xuất hiện khoáng thể chống lại insulin, trung tâm B kém nhạy cảm với insulin (gặp ở người già).

**2.3.2. Cơ chế bệnh sinh:** Do thiếu insulin tương đối hoặc tuyệt đối làm giảm quá trình từ glucose thành G.6.P để vào tế bào dẫn đến tình trạng sau:



- Khi thiếu G.6.P, tế bào thiếu năng lượng, trung tâm đái bị kích thích mạnh, bệnh nhân *ăn nhiều*. Ăn nhiều cùng với hiện tượng ứ glucose máu do không được chuyển thành G.6.P và thoái hoá glycogen thành glucose ở gan làm cho *glucose máu tăng*. Nồng độ glucose máu tăng vượt quá ngưỡng thận sẽ xuất hiện *glucose niệu*, thận giảm tái hấp thu nước gây *đái nhiều* và mất nước.

- Tình trạng mất nước cùng với tăng glucose máu gây tăng áp lực thẩm thấu ở gian bào dẫn đến mất nước tế bào gây cảm giác khát, người bệnh sẽ *uống nhiều*.

- Khi thiếu G.6.P, cơ thể phải tăng thoái hoá Protid và lipid để cung cấp năng lượng bị thiếu hụt. Ngoài ra, quá trình tổng hợp lipid và protid giảm (do thiếu nguyên liệu và NADPH<sub>2</sub>) làm cho người bệnh *gầy nhanh*.

- Người bệnh gầy, suy kiệt dẫn đến giảm miễn dịch, đồng thời có tăng glucose máu tạo điều kiện cơ thể dễ bị *nhiễm khuẩn*.

- Khi thiếu G.6.P, thiếu A. Pyruvic, thiếu A. Oxaloacetid để kéo acetyl CoA vào chu trình Krebs, gây ra ứ acetyl CoA trong tế bào (nhất là tế bào gan), gây ra hậu quả *xơ cứng mạch gây tăng huyết áp và nhiễm toan*, cuối cùng dẫn đến *hôn mê*.

### LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của nội tiết tố trong điều hòa glucose máu?
2. Trình bày nguyên nhân thường gặp làm giảm glucose máu?
3. Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của giảm glucose máu?
4. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh tiểu đường là gì?

# BÀI 9

## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PROTID

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được chuyển hóa bình thường của protid trong cơ thể.
2. Giải thích được cơ chế một số rối loạn chuyển hóa protid thường gặp.

### NỘI DUNG

#### 1. Đại cương về chuyển hóa Protid

##### 1.1. Vai trò của protid trong cơ thể

Protid là chất tạo hình quan trọng của cơ thể. Quá trình sống là quá trình thoái hóa và

tân tạo thường xuyên của protid. Các chức năng chính của protid là:

##### 1.1.1. Chức năng cấu trúc

- Protid là chất tạo nên nhân, nguyên sinh chất, màng tế bào.
- Protid xây dựng các mô, cơ quan, giúp cơ thể vận động và chống đỡ cơ học

##### 1.1.2. Chức năng điều hòa, cân bằng nội môi

- Tất cả các phản ứng hóa học, các quá trình sinh học như đông máu, chảy máu...trong cơ thể đều được hoạt hóa và điều hòa bởi các protid đặc biệt gọi là enzyme.
- Các hormone tham gia điều hòa và thống nhất hoạt động của các hệ cơ quan cũng là protid.

- Protid tham gia kiểm soát thông tin di truyền giúp cho các tế bào trưởng thành

##### 1.1.3. Chức năng vận chuyển

Các thành phần protid có chức năng vận chuyển trong cơ thể rất nhiều, có thể kể như Hemoglobin vận chuyển O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub>, albumin vận chuyển bilirubin và acid béo, transferin vận chuyển sắt,...

##### 1.1.4. Chức năng bảo vệ

Các kháng thể, đại thực bào, vi thực bào cũng là protid chống lại sự xâm nhập của kháng nguyên bảo vệ cơ thể.

##### 1.1.5. Chức năng cung cấp năng lượng

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

#### 1.2. Nguồn gốc

- Đơn vị cấu tạo của protid là các acid amin. Có 20 acid amin tham gia cấu tạo nên protid của cơ thể trong đó 12 loại cơ thể có thể tự tổng hợp nhờ phản ứng chuyển amin, còn lại 8 acid amin phải được bổ sung từ thức ăn

- Trong ống tiêu hóa, nhờ các men tiêu protid của tụy và ruột, thức ăn protid bị thoái hóa thành các acid amin và được hấp thu. Qua gan, với hệ thống men khử amin, khử carboxyl và transaminase, các acid amin được điều chỉnh cho phù hợp với nhu cầu của

cơ thể.

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

### **1.3. Tổng hợp protid**

Nguồn acid amin để tổng hợp protid của cơ thể là:

- Acid amin của thức ăn (chiếm 1/10 nhu cầu cơ thể).
- Acid amin tái sử dụng của quá trình giáng hóa (chiếm 9/10 nhu cầu cơ thể).
- Một số acid amin do cơ thể tự tổng hợp bằng phản ứng chuyển amin. Đây là những acid amin thuộc nhóm "không thiết yếu".

### **1.4. Giáng hóa protid**

Các acid amin của quá trình giáng hóa protid:

- 90% được tái sử dụng để tổng hợp protid của cơ thể
- 10% còn lại được oxy hóa cho năng lượng hoặc tham gia tổng hợp lipid, glucid.

Khẩu phần ăn hàng ngày phải bù đắp được số hao hụt này.

Quá trình giáng hóa protid qua nhiều khâu trung gian phức tạp:

- Các enzyme của các mô như cathepsin, protease phân hủy protid của các tế bào bị thoái hóa cung cấp acid amin để cơ thể tái sử dụng.
- Phản ứng chuyển amin (do enzyme Transaminase đảm nhiệm) giúp cơ thể tự tổng hợp hoặc phục hồi một số acid amin.
- Phản ứng khử carboxyl (do enzyme Decarboxylase đảm nhiệm) làm mất nhóm carboxyl tạo CO<sub>2</sub>, còn lại là một số amin có hoạt tính như: histamine, serotonin,...

## **2. Rối loạn chuyển hoá Protein**

### **2.1. Rối loạn tổng hợp Protein về lượng**

**2.1.1. Tăng tổng hợp chung:** Biểu hiện bằng sự đồng hoá acid amin cao hơn dị hoá làm cân bằng nitơ dương tính, cơ thể phát triển. Tăng tổng hợp chung có thể là sinh lý (cơ thể ở kỳ sinh trưởng, đang tập luyện, đang bình phục bệnh ...) hoặc bệnh lý (cường tuyến yên tăng tiết hormon STH làm tăng tổng hợp protein, gây ra bệnh khổng lồ to đầu chi).

**2.1.2. Tăng tổng hợp bộ phận:** Sự đồng hoá acid amin trong một cơ quan tăng rõ rệt, nhưng đồng hoá ở toàn thân chỉ hơi tăng hoặc bình thường hoặc có thể giảm. Gặp trong phì đại cơ quan, ung thư, tái tạo tổ chức, liền vết thương...

**2.1.3. Giảm tổng hợp chung:** Gặp trong đói trường diễn, suy dinh dưỡng, đái đường, ung thư, suy liệt kéo dài ... Giảm tổng hợp chung thường có kèm theo tăng giáng hoá giảm Protein huyết tương.

**2.1.4. Giảm tổng hợp bộ phận:** Gặp trong teo cơ quan, hoại tử cơ quan ...

### **2.2. Rối loạn Protein huyết tương**

Bình thường nồng độ Protein huyết tương là 75 - 80g/l.

#### **2.2.1. Nguồn gốc của Protein huyết tương**

- Protein huyết tương được tạo ra chủ yếu ở gan, 95% albumin (A) và 85% globulin (G) được gan sản xuất.

- Ngoài ra protein huyết tương còn được sản xuất từ hệ liên võng nội mô ngoài gan và một số mô khác (như: globulin kháng thể, enzym, hormon ...).

### 2.2.2. Vai trò của Protein huyết tương

- Tạo áp lực keo của máu, giúp cho việc giữ nước trong lòng mạch, điều hòa chuyển hoá nước và điện giải.

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

- Tham gia vào thành phần của các enzym chuyển hoá các chất, bổ thể, yếu tố đông máu ...

- Vận chuyển một số chất, sắt đồng, Hb, hormon...)

- Cung cấp acid amin cho cơ thể: lượng protein huyết tương biểu thị lượng protein toàn thân (1g protein huyết tương đại diện cho 30g protein toàn thân)

### 2.2.3. Thay đổi về lượng protein huyết tương

2.2.3.1. Giảm protein huyết tương: nói lên tình trạng giảm protein trong cơ thể. Cơ chế chung là giảm tổng hợp và tăng giáng hoá chung hoặc cung cấp ít hơn sử dụng

\* Nguyên nhân:

- Do cung cấp không đủ qua thức ăn, gặp trong suy dinh dưỡng nhất là ở trẻ em.

- Rối loạn hấp thu ở ống tiêu hoá: Viêm ruột mạn tính, xơ tụy.

- Giảm tổng hợp chung: Xơ gan, suy gan ...

- Tăng sử dụng: Trong giai đoạn hàn gắn vết thương, phục hồi mất máu ...

- Protein bị mất ra ngoài: Bệnh nhân bị bỏng rộng (protein bị mất theo huyết tương qua vết bỏng), hội chứng thận hư (protein mất ra nước tiểu), rò vết thương kéo dài có ổ mũ lớn (protein có trong dịch mũ)...

\* Biểu hiện: Bệnh nhân bị sút cân, teo cơ, thiếu máu, lâu lành vết thương, sức đề kháng giảm, phù. Đối với trẻ em có biểu hiện chậm lớn, chậm phát triển cả về trí tuệ và thể lực

...

Xét nghiệm: Giảm số lượng protein huyết tương, albumin thường giảm nhiều hơn globulin (tỷ số A/G < 1, bình thường A/G = 1,2 - 1,5), tốc độ lắng hồng cầu tăng

2.2.3.2. Tăng protein huyết tương: ít gặp tăng protein huyết tương tuyệt đối, chủ yếu gặp tăng tương đối (tăng giả) do mất nước làm cho máu bị cô đặc như tiêu chảy cấp, sốt, mất nước qua mồ hôi ...

### 2.2.4 Thay đổi về thành phần protein huyết tương

Thành phần và tỷ lệ protein huyết tương bình thường: bằng điện di, protein huyết tương được chia thành 5 thành phần. Người Việt Nam, các thành phần đó chiếm tỷ lệ như sau:

Thành phần protein huyết tương	Tỷ lệ	Thành phần protein huyết tương	Tỷ lệ
- Albumin (A)	56,6 ± 4,2%	- β globulin	10,4 ± 1,3%
- α <sub>1</sub> Globulin	5,1 ± 0,9%	- γ globulin	20,2 ± 3,3%
- α <sub>2</sub> Globulin	7,6 ± 1,7%		

\* Thay đổi thành phần protein huyết tương:

- Albumin: Giảm trong tất cả các trường hợp giảm protein huyết tương và giảm protein trong cơ thể như đói (suy dinh dưỡng), bệnh gan kéo dài, hội chứng thận hư, nhiễm khuẩn ...

- α Globulin tăng trong các trường hợp nhiễm khuẩn cấp hoặc mạn, hoại tử tổ chức (viêm gan, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim, ...), rối loạn chuyển hoá (hội chứng thận hư, thận thoái hoá dạng tinh bột).

- β globulin có vai trò quan trọng trong vận chuyển lipid. Nó tăng trong các bệnh có tăng lipid máu như xơ cứng mạch, tắc mật, hội chứng thận hư ...

- γ globulin tăng khi tăng kháng thể như nhiễm khuẩn, mẫn cảm, u tương bào ..

Chú ý: Kết quả điện di được biểu hiện bằng tỷ lệ %, khi một thành phần giảm có thể làm thành phần khác tăng tương đối hoặc ngược lại.

\* Hậu quả của sự thay đổi thành phần protein huyết tương: Khi thay đổi thành phần protein huyết tương sẽ gây hiện tượng protein huyết tương dễ bị kết tủa và tốc độ lắng hồng cầu tăng.

- Protein huyết tương dễ bị kết tủa do 2 cơ chế:

+ Albumin giảm làm khả năng giữ protein huyết tương ở trạng thái phân tán bị giảm, protein dễ bị tủa.

+ Khi thành phần protein huyết tương thay đổi làm mất tỷ lệ cân đối của các thành phần này (rối loạn cân bằng kéo dài), protein huyết tương cũng dễ bị tủa nhất là khi gặp muối kim loại nặng. Đây cũng chính là nguyên lý của các phản ứng để chẩn đoán một số bệnh trong lâm sàng (phản ứng Mac- Lagan, KunKel, Takata- Ara ...)

- Tốc độ lắng hồng cầu tăng do hai cơ chế:

+ Khi nồng độ protein huyết tương giảm, tỷ trọng hồng cầu sẽ lớn hơn tỷ trọng huyết tương, hồng cầu lắng nhanh. Gặp trong xơ gan, phù thận, suy dinh dưỡng...

+ Fibrinogen và α Globulin huyết tương tăng, hồng cầu dễ bị kết tụ thành từng cụm và lắng nhanh hơn. Gặp trong viêm cấp lao, viêm khớp, viêm cơ tim ...

### 2.3. Rối loạn tổng hợp Protein về chất

2.3.1. Do gen cấu trúc: Gen cấu trúc mang thông tin quy định trình tự acid amin trong chuỗi peptid của protein. Khi rối loạn gen cấu trúc, cơ thể sẽ tổng hợp lên protein bất thường dẫn đến thay đổi về tính chất lý hoá và chức năng. Các protein này bị giảm chức năng hoặc không đảm nhiệm được chức năng của nó. Những rối loạn trên thường gặp trong các bệnh rối loạn chuyển hoá bẩm sinh như bệnh rối cấu trúc Hb, thiếu men, thiếu kháng thể ...

\* Các bệnh rối loạn cấu trúc hemoglobin: Người ta đã tìm thấy trên 40 bệnh hemoglobin do rối loạn gen cấu trúc. Biểu hình là:

- Bệnh HbS: Trong chuỗi  $\beta$  của HbA, acid amin ở vị trí số 6 glutamin bị thay bằng valin, do đó cơ thể tổng hợp ra loại HbS. Hồng cầu mang HbS có hình dạng bất thường (hình liềm), dễ vỡ gây thiếu máu.

- Bệnh HbC: Tương tự như trên, acid amin ở vị trí số 6 trong chuỗi  $\beta$  của HbA glutamin bị thay bằng lysin, cơ thể tổng hợp ra loại HbC làm hồng cầu bị biến dạng (hồng cầu hình bia bắn), hồng cầu vận chuyển oxy kém và dễ vỡ gây thiếu máu.

\* Các bệnh thiếu enzym, thiếu kháng thể: Do gen cấu trúc bị tổn thương nặng, làm cho cơ thể không tổng hợp được enzym hoặc  $\gamma$  globulin dẫn đến thiếu enzym hoặc thiếu kháng thể (bệnh ứ đọng glycogen ở gan do thiếu enzyme Glucose 6 phosphatase bệnh thiếu  $\gamma$  globulin bẩm sinh).

### 2.3.2. Do gen điều hoà

Gen điều hoà cho phép một gen hoặc một nhóm gen cấu trúc tổng hợp protein với số lượng thích hợp, vào thời điểm thích hợp và làm ngừng chúng khi đủ số lượng nhờ cơ chế liên hệ ngược. Khi rối loạn gen điều hoà sẽ dẫn đến rối loạn tổng hợp về lượng protein (tổng hợp thừa hoặc thiếu một loại protein nào đó). Có thể gặp các bệnh sau đây:

\* Bệnh HbF: HbF là hemoglobin bào thai mang 4 chuỗi polypeptid (2 chuỗi  $\alpha$  và 2 chuỗi  $\gamma$ ) bình thường các chuỗi polypeptid này được tổng hợp ở bào thai. Khi trẻ ra đời, gen điều hoà kìm hãm vĩnh viễn gen cấu trúc tổng hợp chuỗi  $\gamma$  của HbF, giải phóng gen tổng hợp chuỗi  $\beta$  của HbA ở người trưởng thành.

Trong bệnh HbF, khi trẻ ra đời, gen điều hoà không kìm nén được gen cấu trúc tổng hợp chuỗi  $\beta$  của HbA, cho nên chuỗi  $\gamma$  vẫn được tổng hợp ở trẻ. Như vậy khi trẻ sinh ra và trưởng thành, HbF chiếm tỷ lệ cao. đặc điểm của bệnh là hồng cầu có hình bia bắn dễ vỡ gây thiếu máu.

\* Bệnh Hb Bart: Tương tự cơ chế trên.

\* Bệnh HbH: hemoglobin có 4 chuỗi  $\beta$ .

## LƯỢNG GIÁ

1. Hãy trình bày vai trò protid trong sinh lý và bệnh lý?
2. Trình bày vai trò của protid huyết tương?
3. Phân tích các nguyên nhân gây giảm protid huyết tương?
4. Trình bày các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm khi bị giảm protid kéo dài?

# BÀI 10

## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID

### MỤC TIÊU

1. Kể được tên các loại lipid máu và trình bày vai trò của lipid trong cơ thể.
2. Trình bày được nguyên nhân, hậu quả của tăng lipid máu.
3. Giải thích được cơ chế bệnh sinh và hậu quả của xơ vữa động mạch.

### NỘI DUNG

#### 1.1. Đại cương

##### 1.1.1. Vai trò của lipid trong cơ thể

- Lipid là nguồn năng lượng trực tiếp cho cơ thể. Với khẩu phần ăn hợp lý lipid tham gia cung cấp 25-30 % năng lượng cơ thể. Lipid được đốt để tạo năng lượng tại các tế bào cơ thể dưới dạng các mẫu acetyl coenzym A từ sự thoái biến acid béo.

- Lipid là nguồn năng lượng dự trữ lớn nhất trong cơ thể. Dạng dự trữ là triglycerid (mỡ trung tính) tại mô mỡ. Mô mỡ chiếm khoảng 15-20% trọng lượng cơ thể ở người trưởng thành. Bình thường khối lượng mỡ thay đổi theo tuổi, giới và chủng tộc. Nhìn chung khối lượng mỡ ở nữ giới cao hơn nam giới và tăng dần theo tuổi. Nếu cơ thể tích trữ quá nhiều lipid sẽ bị béo phì.

- Lipid tham gia cấu trúc cơ thể và là bản chất của một số hoạt chất sinh học quan trọng như: phospholipid tham gia cấu trúc màng tế bào và là tiền chất của prostaglandin và leucotrien; cholesterol cần cho sự tổng hợp acid mật, các hormon steroid thượng thận và sinh dục; mô mỡ đệm dưới da và bọc quanh các phủ tạng.

##### 1.2. Nhu cầu về lipid

###### 1.2.1. Nhu cầu về lượng lipid

- Nhu cầu về lượng chưa được xác định chính xác, vào khoảng 1g/kg thể trọng/ngày.

- Tăng nhu cầu khi cần chống lạnh. 1g lipid cung cấp đến 9,1 kcal (cao hơn hẳn so với glucid và protid).

###### 1.2.2. Nhu cầu về chất

- Cần đủ acid béo chưa bão hòa (trong công thức có dấu nối đôi giữa hai carbon), nhất là acid linoleic.

- Khuyến nên dùng lượng lipid cung cấp dưới 30% nhu cầu năng lượng cơ thể với tỉ lệ dầu thực vật là 2/3 và mỡ động vật là 1/3, trong đó lượng cholesterol phải dưới 300mg/ngày.

- Lipid bao gồm nhiều chất: acid béo, cholesterol, phospholipid, triglycerid. Cholesterol có nhiều trong lòng đỏ trứng và dầu gan cá, có liên quan đến chứng xơ vữa động mạch.

+ Ăn nhiều acid béo bão hòa làm dễ xơ vữa động mạch.

+ Ăn nhiều acid béo chưa bão hòa làm hạn chế sự gia tăng cholesterol máu và do đó làm giảm tỉ lệ chế biến chúng xơ vữa động mạch.

### 1.3. Chuyển hóa lipid

- Mỡ ăn vào chủ yếu là triglycerid. Dưới tác dụng của acid mật và lipase dịch tụy, triglycerid bị thủy phân thành acid béo và monoglycerid. Tại tế bào niêm mạc ruột, hầu hết acid béo và monoglycerid được tái tổng hợp thành triglycerid rồi kết hợp với apo-B48, phospholipid và cholesterol để tạo thành hạt dưỡng trấp (chylomicron).

- Hạt dưỡng trấp được hấp thu vào mạch bạch huyết rồi qua ống ngực đổ vào tuần hoàn chung.

- Hạt dưỡng trấp chứa nhiều triglycerid, khi vào máu thì nhận thêm apo-CII từ HDL (*lipoprotein tỷ trọng cao*). Apo-CII là cofactor của lipoprotein lipase thủy phân triglycerid đưa acid béo đến các tế bào ngoại vi để tiêu thụ. Sau đó hạt dưỡng trấp được bổ sung apo-E rồi được gan thu nhận (qua trung gian thụ thể của LDL - lipoprotein tỷ trọng rất thấp và thụ thể của apo-E trên bề mặt tế bào gan với apo-E trên hạt dưỡng trấp).

- Tế bào gan thu nhận acid béo từ hạt dưỡng trấp và mô mỡ, tổng hợp thêm acid béo từ các mẫu acetyl coenzym A, kết hợp acid béo với glycerolphosphat để tạo *triglycerid*.

- Sau đó tế bào gan kết hợp triglycerid với apo-B100, phospholipid và cholesterol đưa vào máu dưới dạng *VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp)*. VLDL cũng chứa nhiều triglycerid, được HDL chuyển apo-CII qua để kích hoạt lipoprotein lipase nhằm thủy phân triglycerid đưa acid béo đến các tế bào ngoại vi tiêu thụ.

- Sau đó, VLDL do giảm tỉ lệ triglycerid chuyển thành *IDL (lipoprotein tỷ trọng trung gian)*. IDL chịu hai khả năng chuyển hóa: (1) chuyển trở lại tế bào gan (qua trung gian thụ thể của LDL và thụ thể của apo-E trên bề mặt tế bào gan với apo-B100 và apo-E trên IDL), (2) chuyển thành LDL (*lipoprotein tỷ trọng thấp*) nhờ tác dụng của HTGL (hepatic triglycerid lipase) thủy phân bớt triglycerid trên IDL.

- HDL do gan và ruột tạo. Vai trò của HDL là thu nhận cholesterol thừa từ các tế bào ngoại vi (vai trò của HDL3). Khi cholesterol được hấp phụ vào bề mặt HDL3 thì được chuyển thành este cholesterol nhờ tác dụng của LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase). Khi este cholesterol di chuyển vào bên trong lõi HDL thì HDL3 trở thành HDL2. Sau đó HDL2 được thu nhận trở lại vào gan hoặc chuyển este cholesterol qua VLDL để trở thành HDL3. Sự chuyển este cholesterol từ HDL2 qua VLDL cần tác dụng của CETP (cholesterol ester transfer protein).

- Apo(a) do gan tạo, kết hợp với apo-B100 trên LDL hình thành lipoprotein(a). Vai trò của lipoprotein (a) chưa rõ, nhưng khi tăng thì làm dễ nguy cơ xơ vữa động mạch.

- Mỗi loại lipoprotein máu cấu tạo bởi một lõi kỵ nước gồm triglycerid và este cholesterol, một vỏ bọc ái nước gồm phospholipid, cholesterol tự do và apolipoprotein (gọi tắt là apo).

- *Triglycerid và cholesterol* không hòa tan trong nước, do vậy chúng phải được vận chuyển trong các hạt lipoprotein, nói cách khác lipoprotein là dạng vận chuyển triglycerid và cholesterol trong máu.



- *LDL* chứa tỉ lệ cholesterol cao nhất (45%) so với các loại lipoprotein khác, tải 70% lượng cholesterol máu.

- *HDL* có vai trò chính là thu nhận cholesterol thừa ở các tế bào ngoại vi. Tăng *LDL* hoặc giảm *HDL* làm dễ nguy cơ xơ vữa động mạch.

## **2. Rối loạn chuyển hóa lipid**

### **2.1. Tăng lipid máu**

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

#### **2.1.1. Tăng lipid máu sinh lý**

- Gặp sau bữa ăn. Triglycerid tăng sớm và cao nhất, sau đó là phospholipid và cuối cùng là cholesterol. Sau khi ăn 2 giờ thì lipid bắt đầu tăng, cao nhất sau 4-5 giờ và trở về bình thường sau 7-8 giờ.

- Dầu thực vật làm lipid máu tăng nhanh nhưng cũng giảm nhanh vì dễ hấp thu. -

Ngược lại, mỡ động vật làm lipid máu tăng chậm nhưng kéo dài. Lipid máu tăng sau khi ăn thường ở dạng hạt nhỏ (chylomicron) làm cho huyết tương đục. Do đó, lấy máu xét nghiệm thường tiến hành vào buổi sáng khi chưa ăn gì để khỏi sai lệch kết quả.

#### **2.1.2. Tăng lipid máu do huy động**

- Khi tốc độ huy động cao hơn bình thường, hầu hết trường hợp đều có vai trò của hormone.

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

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

- Do giảm sử dụng và chuyển hóa lipid làm tăng lipid máu gặp trong viêm gan cấp, vàng da tắc mật, ngộ độc rượu... lipid từ mô mỡ chỉ huy động ở mức bình thường nhưng không được gan tiếp nhận và do gan giảm sản xuất chất vận chuyển mỡ là apoprotein.

- Cơ thể người già thường có tăng lipid máu do hệ lipase mô bị giảm hoạt tính.

#### **2.1.3. Tăng lipid máu gia đình: Do một gen trội quy định**

#### **2.1.4. Hậu quả**

- Tăng lipid máu nếu ngắn hạn không gây hậu quả gì nghiêm trọng nhưng nếu tăng kéo dài sẽ gây bệnh. Ví dụ: chế độ ăn quá nhiều mỡ, thừa năng lượng có thể gây béo phì, gan nhiễm mỡ, suy chức năng gan, tăng cholesterol máu gây xơ vữa động mạch...

## **2.2. Rối loạn lipo-protein (LP)**

Thường gặp bệnh lý tăng LP máu. Giảm LP hiếm gặp và thường là bệnh di truyền.

- Tăng chung gặp trong suy giáp, thận hư nhiễm mỡ, suy thượng thận hoặc do chế độ ăn...

- Tăng từng loại:

+ Tăng do thiếu men lipo-protein lipase thường gặp ở người già, cơ địa xơ vữa,

tiểu đường...

+ Tăng riêng lẻ các thành phần lipo-protein: như tăng lipo-protein, tiền lipo-protein hoặc lipo-protein... thường gặp trong bệnh tiểu đường, xơ vữa động mạch, u vàng (xanthoma)...

### 2.3. Rối loạn chuyển hóa cholesterol

- Trong cơ thể, cholesterol được xuất phát từ 2 nguồn: từ thức ăn và tự tổng hợp.

- Khoảng 50% lượng cholesterol được đào thải theo đường mật xuống phân sau khi được chuyển thành acid mật, 50% còn lại được đào thải dưới dạng sterol trung tính.

#### 2.3.1. Tăng cholesterol máu

\* Nguyên nhân

- Do ăn nhiều các thức ăn giàu cholesterol, mỡ động vật, gan, não,...

- Do kém đào thải: tắc mật

- Tăng huyết động: tăng cùng với lipid máu trong đái đường tụy, hội chứng thận hư...

\* Hậu quả

- Cholesterol máu tăng cao và kéo dài sẽ xâm nhập tế bào gây rối loạn chức phận tế bào, xơ gan, nặng nhất là xơ vữa động mạch.

#### 2.3.2. Giảm cholesterol máu

Do tăng đào thải hoặc giảm hấp thu gặp trong viêm ruột, Basedow. Có trường hợp giảm cholesterol bẩm sinh do một gen lặn gây ra.

### 2.4. Bệnh xơ vữa động mạch

Cơ chế tăng cholesterol gây xơ vữa động mạch chưa được hiểu rõ lắm. Theo công trình nghiên cứu của M.C.Brown và J.N. Goldstein- giải Nobel 1985, sau khi tế bào thu nhận cholesterol vào tế bào qua thụ thể của LDL, thì cholesterol ức chế men HMG-CoA reductase dẫn đến hạn chế tổng hợp cholesterol, và giảm biểu hiện thụ thể LDL trên bề mặt tế bào làm hạn chế thu nhận cholesterol, do vậy điều hòa mức cholesterol nội bào. Như vậy, trong trường hợp tăng cholesterol máu đơn thuần do giảm thụ thể của LDL, chính vì giảm thụ thể của LDL mà cơ chế điều hòa cholesterol nội bào không diễn ra làm cho lượng cholesterol thu nhận nhiều và vượt quá khả năng chuyển hóa cholesterol bên trong tế bào.

Tại mảng xơ vữa nhận thấy có các tế bào bọt bên trong chứa nhiều este cholesterol, có tăng sinh cơ trơn và các sợi collagen. Tế bào bọt là đại thực bào đã biến đổi sau khi thu nhận cholesterol. Thực nghiệm ủ đại thực bào với LDL bình thường (không bị oxy hóa) thì đại thực bào không chuyển thành tế bào bọt, nhưng khi LDL bị oxy hóa thì hiện tượng trên xảy ra. Có thể đại thực bào thu nhận LDL đã bị oxy hóa thông qua các thụ thể khác với thụ thể của LDL. Chính vì sự thu nhận cholesterol không thông qua thụ thể của LDL mà cơ chế điều hòa cholesterol nội bào không diễn ra, do vậy lượng cholesterol thu nhận nhiều và vượt quá khả năng chuyển hóa cholesterol bên trong đại thực bào, gây tích cholesterol dẫn đến hình thành tế bào bọt.

Như vậy, tăng LDL máu dẫn đến tăng thấm LDL vào nội mạc mạch máu, tại đó LDL dễ bị oxy hóa hơn vì trong máu có các chất chống oxy hóa như vitamin C. LDL oxy hóa cảm ứng các tế bào nội mạc mạch máu tạo ra các phân tử kết dính (VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1), các yếu tố hóa ứng động dương đối với bạch cầu

(MCP1: monocyte chemoattractant protein 1) và các yếu tố gây biệt hóa đại thực bào (M-CSF: macrophage colony stimulating factor). Qua trung gian các phân tử kết dính, các monocyte đang lưu hành trong máu đến bám vào nội mạc mạch máu rồi đến thường trú tại lớp nội mạc trở thành đại thực bào, sau đó thu nhận cholesterol để biến thành tế bào bọt. Các yếu tố gây biệt hóa tế bào kích thích sự tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu, từ đó tăng tổng hợp các sợi collagen, đồng thời các yếu tố hóa ứng động thu hút thêm nhiều đại thực bào trong máu đến vị trí tổn thương, từ đó hình thành mảng xơ vữa.

Cơ chế gây xơ vữa động mạch do tăng lipid máu được hiểu như sau:

- Thành động mạch có nhiều lớp, lớp chun giúp động mạch có tính đàn hồi để điều hòa áp lực và lưu lượng máu. Lớp cơ giúp động mạch thu hẹp đường kính khi cần nâng huyết áp, lớp vỏ xơ tăng sức bền thành mạch và lớp nội mạc trơn nhẵn có vai trò bảo vệ và chống đông máu tự phát.

- Xơ vữa động mạch là sự tích đọng cholesterol dưới lớp áo trong của động mạch làm thành mạch dày lên, thu hẹp lòng mạch. Tiếp đó, sự lắng đọng calci đưa đến thoái hóa, loét sùi do thiếu nuôi dưỡng (vữa) và làm mô xơ phát triển tại chỗ;

- Sự loét sùi khiến nội mạc của lòng mạch mất trơn nhẵn, tạo điều kiện cho tiểu cầu bám vào và khởi động quá trình đông máu (gây tắc mạch).

- Xơ vữa là bệnh của các mạch máu tương đối lớn khác với tăng huyết áp là bệnh của hệ thống động mạch tận, hai bệnh này có thể tạo thuận lợi cho nhau phát triển.

- LDL có vai trò bệnh sinh quan trọng nhất trong xơ vữa động mạch: đó là dạng để gan đưa cholesterol tới các tế bào sử dụng; trong khi đó HDL có vai trò mang cholesterol từ các mô trả về gan. Khi tăng LDL thì tăng khả năng bị xơ vữa động mạch do lắng đọng cholesterol ở thành mạch. Khi tăng HDL thì giảm khả năng bị xơ vữa động mạch do HDL có tác dụng bảo vệ thành mạch và chuyển cholesterol thừa về gan.

- Điều kiện thuận lợi giúp cholesterol tăng lắng đọng:

+ Thiếu vitamin C

+ Giảm sút hệ menheparin - lipase ở người già.

+ Lipid máu tăng cao kéo dài.

+ Tăng huyết áp.

+ Nghiện thuốc lá, rượu, ít vận động...

**- Hậu quả:**

+ Tùy vị trí và phạm vi xơ vữa, nặng nhất là xơ vữa động mạch vành và động mạch não (nguyên nhân gây tử vong chủ yếu khi sang thế kỷ XXI)

+ Biến chứng nghiêm trọng nhất là tắc và vỡ mạch.

## **2.5. Béo phì**

Béo phì là sự tích lũy mỡ quá mức khiến trọng lượng cơ thể nặng thêm từ 20% mức quy định trở lên.

- Ăn nhiều: Do tổn thương vùng dưới đồi hoặc do tăng tiết insulin.

- Giảm huy động

- Do rối loạn nội tiết

- Hậu quả của béo: Hoạt động nặng nề, chậm chạp, giảm khả năng lao động. Mỡ

bọc quanh tim tăng gánh nặng cho tim khi co bóp. Người béo dễ bị tiểu đường, xơ vữa động mạch và nhiều bệnh khác, ngoài ra còn làm giảm tuổi thọ hơn so với người không béo phì.

### **2.6. Gầy**

- Gầy là tình trạng trọng lượng cơ thể thấp hơn 20% so với quy định
- Nguyên nhân: Kém hấp thu, hoặc tăng sử dụng (sốt, nhiễm khuẩn kéo dài, khối u...)

### **2.7. Mỡ hóa gan (thường gọi là gan nhiễm mỡ)**

- Đó là tình trạng tế bào gan bị tích đọng một lượng lipid lớn và kéo dài, ảnh hưởng xấu đến chức năng chung của gan.
- Tình trạng này kéo dài có thể dẫn tới xơ gan, ung thư gan.

## **LƯỢNG GIÁ**

1. Kể tên các loại lipid máu và trình bày vai trò của nó đối với cơ thể?
2. Nguyên nhân và hậu quả tăng lipid máu?
3. Nguyên nhân và hậu quả tăng cholesterol máu?
4. Hãy trình bày các yếu tố thuận lợi làm tăng lắng đọng cholesterol ở thành mạch?
5. Trình bày cơ chế xơ vữa động mạch?
6. Phân tích hậu quả của xơ vữa động mạch?
7. Phân tích cơ chế gây béo phì và hậu quả của nó?

# BÀI 11

## SINH LÝ BỆNH TẠO MÁU

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được các hình thái bệnh lý của rối loạn sinh hồng cầu
2. Trình bày được phân loại thiếu máu theo cơ chế bệnh sinh
3. Trình bày được các nguyên nhân chính gây giảm và tăng bạch cầu
4. Phân tích được những nguyên nhân chính gây rối loạn đông máu

### NỘI DUNG

## 1. RỐI LOẠN CẤU TẠO HỒNG CẦU

### 1.1. Tổ chức hồng cầu

- Hồng cầu được sản xuất trong tủy xương, khi trưởng thành được đưa vào lưu thông trong hệ thống tuần hoàn.

- Hồng cầu lưới là những hồng cầu trung gian giữa non và trưởng thành, có mặt ở trong tủy xương lẫn máu ngoại vi: Bình thường ở máu ngoại vi, hồng cầu lưới chiếm từ 0,5-1,5% tổng số hồng cầu. Khi hồng cầu lưới tăng trong máu chứng tỏ tổ chức hồng cầu có tăng sinh.

- Trung bình mỗi ngày cơ thể hủy một thể tích máu khoảng 40ml (hồng cầu già) và được thay thế bằng những hồng cầu mới phần lớn hồng cầu già hủy trong hệ nội mạc võng mô (chủ yếu ở lách, gan, tủy xương), hemoglobin được thoái hóa hình thành bilirubin, sắt được giải phóng và được tủy xương tái sử dụng, hemoglobin giải phóng trực tiếp vào máu, kết hợp với globulin huyết tương là haptoglobin. Hiện tượng đái ra hemoglobin chỉ xảy ra khi nào lượng hemoglobin trong huyết tương quá cao, vượt khả năng kết hợp của haptoglobin, các hemoglobin còn lại sẽ qua màng lọc cầu thận ra ngoài.

- Quá trình tạo hồng cầu đáp ứng nhu cầu cơ thể được thực hiện là do nồng độ oxy trong máu gián tiếp tác động tới tủy xương thông qua chất erythropoietin do thận tiết khi bị thiếu oxy.

### 1.2. Rối loạn tạo hồng cầu

#### 1.2.1. Tăng sinh hồng cầu

##### 1.2.1.1. Tăng sinh hồng cầu bệnh lý

Người ta coi đây là bệnh ác tính của dòng hồng cầu.

**Bệnh Vaquez :** thường gặp ở lứa tuổi 50 - 60. Số lượng hồng cầu tăng tới 6 - 9 triệu, tủy xương tăng sinh toàn bộ (hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu đều tăng), hematocrit tăng rõ rệt, độ nhớt của máu tăng, mặt và da bệnh nhân thường đỏ. Bệnh thường gây tử vong vì tắc mạch, huyết áp cao hoặc chuyển sang bệnh bạch cầu kinh điển.

##### 1.2.1.2. Tăng sinh hồng cầu phản ứng

Ở những người sống lâu trên vùng cao hay ở một số bệnh nhân suy tuần hoàn, suy hô hấp, khả năng bão hòa oxy của máu động mạch giảm gây thiếu oxy tổ chức, hồng cầu phải

được tăng sinh để bổ sung cho tình trạng thiếu oxy.

### **1.2.2. Giảm sinh hồng cầu**

Giảm sinh hồng cầu dẫn đến thiếu máu là hiện tượng bệnh lý thường gặp.

#### **1.2.2.1. Định nghĩa thiếu máu**

Thiếu máu là tình trạng máu bị giảm số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin trong máu.

#### **1.2.2.2. Xếp loại thiếu máu và cơ chế bệnh sinh**

Có rất nhiều cách xếp loại thiếu máu, theo cơ chế sinh bệnh, có thể xếp thành ba nhóm chính:

#### **\* THIẾU MÁU DO CHẢY MÁU**

##### **Có hai hình thái:**

- Cấp tính: gặp trong bị thương, sau phẫu thuật. Khi chảy máu nhiều cơ thể phản ứng tức thời bằng những phản xạ co mạch, tăng nhịp và tăng sức co bóp của tim, phân phối lại máu, tăng hô hấp. Nhưng nếu mất máu nặng (30 - 40% thể tích máu cơ thể) thì thích ứng không nổi và cơ thể rơi vào tình trạng sốc do chảy máu.

- Mạn tính: là những trường hợp mất máu ít một nhưng kéo dài như trĩ, bệnh giun móc, rong kinh...

#### **\* THIẾU MÁU DO VỠ HỒNG CẦU**

Có hai nguyên nhân chính sau đây:

- Do bệnh lý của bản thân hồng cầu nên dễ vỡ.
- Do trong huyết tương xuất hiện những chất làm hủy hồng cầu.

##### ***Vỡ hồng cầu do tổn thương hồng cầu.***

- Do rối loạn màng hồng cầu.

- Do rối loạn cấu tạo hemoglobin bẩm sinh: thường gặp nhất là bệnh Thalassemia (bệnh thiếu máu vùng biển Địa Trung Hải) do rối loạn gen điều hòa tổng hợp protein của hemoglobin. Hồng cầu có hình bia.

- Do rối loạn men của hồng cầu.

Hay gặp nhất là thiếu hụt men Glucose - 6 - Dehydrogenase (G6PD) và men pyruvat kinase. Người bệnh bề ngoài bình thường nhưng khi uống hoặc tiêm một số thuốc (thuốc chống sốt rét, sunfamit, PAS, vitamin K, vitamin C ...) thì bị con vỡ hồng cầu.

##### ***Vỡ hồng cầu do huyết tương***

+ Trong huyết tương xuất hiện những yếu tố làm dung giải hồng cầu như kháng thể chống hồng cầu, chất độc, ký sinh vật, vi khuẩn, do tổn thương đường tuần hoàn, do cường lách.

+ Do truyền nhầm nhóm máu.

+ Do bất đồng nhóm máu Rhesus (Rh), gặp ở người mẹ Rh<sup>-</sup> (15% người da trắng) mà có thai con Rh<sup>+</sup> (do di truyền của bố).

#### **\* THIẾU MÁU DO RỐI LOẠN CHỨC PHẬN TẠO MÁU**

Quá trình tạo máu cần những nguyên liệu như sắt, protid, vitamin và sự hoạt động bình

thường của cơ quan tạo máu.

#### - **Thiếu máu do thiếu nguyên**

##### **liệu**

+ *Do thiếu sắt*: sắt tham gia tạo Hb. Thiếu sắt có thể do thiếu dinh dưỡng, viêm teo dạ dày, cắt đoạn dạ dày, nhiễm khuẩn kéo dài, chảy máu kéo dài...

+ *Do thiếu protid*: protein đóng vai trò cơ bản trong cấu tạo hồng cầu, nó tham gia cấu tạo nucleoprotein của nhân và bào tương hồng cầu, globin của hemoglobin, thành phần của protein của hồng cầu. Thiếu protein sẽ gây nên thiếu máu rõ rệt.

+ *Do thiếu vitamin*: cần cho quá trình tạo máu như các vitamin nhóm B (B2, B6, B12, acid folic), vitamin C cần cho hấp thu sắt.

#### - **Thiếu máu do tủy xương kém hoặc không hoạt**

##### **động**

Gặp trong các trường hợp: cốt hóa tủy xương, di căn của u ác tính, ngộ độc thuốc và hóa chất (piramidon, chlorocid, sunfamit, chì, benzen, tia Roentgen), trong bệnh thận mạn tính (do thiếu erythropoietin).

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

#### **1.3.1. Tăng hoạt động của hô hấp**

- Khi thiếu máu, O<sub>2</sub> máu giảm sẽ kích thích trung tâm hô hấp làm hô hấp nhanh, sâu để cung cấp oxy đảm bảo nhu cầu cho cơ thể.

- Nếu thiếu máu nặng, bệnh nhân sẽ có biểu hiện khó thở.

#### **1.3.2. Tăng lưu lượng tuần hoàn:**

- Khi thiếu máu, O<sub>2</sub> máu giảm sẽ kích thích trung tâm tuần hoàn làm tăng nhịp tim và tăng sức co bóp của tim để tăng lưu lượng tuần hoàn. Đồng thời cơ thể huy động máu dự trữ vào tuần hoàn để cung cấp máu cho tim và não.

- Hậu quả: Tim giảm khả năng thích nghi, to ra (gây hở van chức năng), tiến tới suy tim.

#### **1.3.3. Tăng tận dụng O<sub>2</sub> của tổ chức:**

- Bình thường chỉ số sử dụng oxy của toàn cơ thể là 0,3.

- Một số cơ quan sử dụng oxy ở mức cao như tim: 0,67, não: 0,62, cơ: 0,60.

- Khi thiếu máu chỉ số sử dụng O<sub>2</sub> của cơ thể tăng tới 0,85. Đặc biệt các cơ quan đã sử dụng O<sub>2</sub> ở mức cao, khi thiếu máu sẽ bị thiếu O<sub>2</sub> sớm nhất.

- Vì vậy khi thiếu máu bệnh nhân thường có biểu hiện đau đầu, đau ngực, choáng váng, mỏi cơ, chuột rút...

#### **1.3.4. Tủy xương tăng sinh hồng cầu:**

- Đây là cơ chế thích nghi lâu dài và tác dụng tích cực nhất, với điều kiện tủy xương còn hoạt động tốt.

- Khi thiếu máu sẽ dẫn đến thiếu oxy cơ thể, thận tăng tiết erythropoietin kích thích tủy xương tăng sinh hồng cầu để bù lại số hồng cầu thiếu.

- Ngoài ra các cơ quan sinh hồng cầu ở thời kỳ bào thai (gan, lách) đã ngừng sinh hồng cầu, nhưng đến lúc này cũng được kích thích hoạt động trở lại sinh hồng cầu làm chúng phì đại và to lên.

## 2. RỐI LOẠN CẤU TẠO BẠCH CẦU

### 2.1. Rối loạn về số lượng bạch cầu

#### 2.2.1. Tăng bạch cầu

Khi số lượng bạch cầu trên  $10.000 /\text{mm}^3$  gọi là tăng bạch cầu. Có thể tăng dòng bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu ưa acid, bạch cầu ưa base, hoặc lymphocyte, monocyte.

##### - Tăng bạch cầu hạt trung tính

+ Trong những điều kiện sinh lý (cảm xúc, vận động cơ, sau bữa ăn, có thai, thay đổi về khí hậu và độ cao)

+ Trong điều kiện bệnh lý (thiếu oxy, trong hầu hết các bệnh nhiễm khuẩn, sau chảy máu, khối u ác tính, nung mủ).

- **Tăng bạch cầu ưa acid** gặp trong các trường hợp dị ứng, nhiễm ký sinh trùng, bệnh ngoài da, hen, bệnh phong, khối u, tăng sinh tủy xương, sau chiếu tia xạ, bệnh tăng bạch cầu ưa acid ...

- **Tăng bạch cầu hạt ưa base** gặp trong các bệnh bạch cầu ác tính dòng bạch cầu hạt, dị sản tủy,....

- **Tăng bạch cầu lymphocyte** gặp trong nhiễm virus, bệnh tinh hồng nhiệt, quai bị, sởi, nhiễm khuẩn mạn tính (lao, giang mai thời kỳ 2, bệnh do brucella), viêm gan...

- **Tăng monoxit** gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn: thương hàn, lao, giang mai, nhiễm Brucella, sốt rét, bệnh bạch cầu ác tính dòng monocyte.

#### 2.2.2. Giảm bạch cầu

- Giảm bạch cầu khi số lượng  $< 4\ 000$  tế bào/ $\text{mm}^3$

- Giảm số lượng bạch cầu có giảm bạch cầu hạt trung tính gặp trong nhiễm trùng huyết, nhiễm các vi khuẩn mạnh, lao kê, thương hàn, bệnh Brucella, sốt rét...

- Giảm bạch cầu trung tính nặng trong những trường hợp nhiễm độc benzen, asen, thủy ngân, bismuth, sulfonamid, piramidon, sau chiếu tia xạ và sau khi dùng hóa chất kìm hãm tế bào.

- Thiếu hẳn bạch cầu hạt trung tính (vô sinh) gây nên hiện tượng loét, hoại tử niêm mạc miệng, họng, amidal, da, các nội tạng ... do sự xâm nhập của vi khuẩn ở cơ thể không có hàng rào bảo vệ. Vô sinh bạch cầu hạt trung tính gặp trong những trường hợp tủy xương bị tổn thương nặng do nhiễm trùng, nhiễm độc, phản ứng tăng miễn cảm với thuốc (piramidon, barbituric).

- Giảm số lượng bạch cầu hạt ưa acid trong trường hợp stress, nhiễm trùng nặng, vô sinh dòng bạch cầu hạt, sau khi dùng ACTH và glucocorticosteroid.

- Giảm số lượng bạch cầu hạt ưa bazơ trong bệnh cường tuyến giáp, sử dụng heparin lâu dài, sau khi dùng ACTH và glucocorticosteroid.

- Giảm lymphocyte và monocyte nói chung ít gặp. Có thể thấy trong sốt rét, sau khi tiêm cortison, ... giảm lymphocyte.

### 2.2. Rối loạn về chất lượng bạch cầu.

#### - Bệnh bạch cầu:



+ Bệnh bạch cầu hay còn gọi bệnh máu trắng (leucose, leucémie) là bệnh ác tính của cơ quan tạo bạch cầu, thường kèm theo hiện tượng tăng số lượng và thay đổi chất lượng của bạch cầu trong máu.

+ Nguyên nhân gây nên bệnh bạch cầu đến nay chỉ mới biết rõ một phần, yếu tố kích thích gây bệnh bạch cầu có thể là chiếu xạ, chiếu tia nhiều lần trong quá trình điều trị đặc biệt vùng xương, hóa chất độc: benzen, asen, amin thơm, virus..

### **3. RỐI LOẠN CẤU TẠO TIỂU CẦU VÀ QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU**

#### **3.1. Những rối loạn quá trình đông máu và chống đông**

##### **3.1.1. Nguyên nhân từ mạch máu**

Tổn thương mạch máu có thể gây chảy máu hay đông máu.

##### **- Những bệnh gây chảy máu hay gập**

+ *Bệnh bẩm sinh*: thành mạch không bền vững, giãn mạch xuất huyết di truyền do dị dạng mạch (Rendu - Osler).

+ *Bệnh mắc phải* Thiếu vitamin C gây chảy máu chân răng, niêm mạc mũi, nhiễm khuẩn do não mô cầu, bệnh ban huyết xuất dạng thấp (Schönlein - Henoch). Ở các bệnh trên dấu hiệu dây thắt thường dương tính.

- **Tổn thương mạch gây đông máu** hay gập trong bệnh viêm nghẽn tĩnh mạch, viêm nội động mạch nghẽn.

##### **3.1.2. Nguyên nhân từ tiểu cầu**

##### **- Do thay đổi về số lượng**

+ Tăng số lượng tiểu cầu quá 400.000/mm<sup>3</sup> phối hợp với sự tăng fibrinogen có thể gây biến chứng viêm nghẽn mạch, hay gập ở phụ nữ sau đẻ khó, bệnh nhân sau cắt lách.

+ Giảm số lượng tiểu cầu trên dưới 50.000/mm<sup>3</sup> máu sẽ khó đông, cục máu không co lại được, thành mạch sẽ kém co thắt khi cầm máu, hay có biến chứng chảy máu dưới da và viêm mạc. Giảm tiểu cầu có thể gặp trong bệnh Werlhoff (ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát), đông máu rải rác trong lòng mạch giảm tiểu cầu, suy tủy, bệnh bạch cầu cấp, nhiễm độc nhiễm khuẩn nặng, nhiễm phóng xạ.

##### **- Do thay đổi về chất lượng**

Số lượng tiểu cầu vẫn bình thường nhưng hình thái thay đổi: có nhiều tiểu cầu chưa hoàn chỉnh, nguyên sinh chất có lỗ hồng, có hạt bất thường, cỡ khổ không đều. Xét nghiệm thường thấy số lượng tiểu cầu bình thường nhưng thời gian chảy máu kéo dài. Thường gặp trong bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann.

##### **3.1.3. Nguyên nhân do rối loạn các yếu tố đông máu.**

##### **- Rối loạn phức hệ prothrombin:**

+ Bẩm sinh: do suy giảm một trong những yếu tố VII, X, V, II.

+ Giảm các yếu tố trên do bệnh lý gan mật, đường tiêu hóa, vitamin K, hoặc do dùng nhiều thuốc chống đông loại dicumaron vì ức chế tổng hợp prothrombin, loại chống thrombin.

##### **- Rối loạn phức hệ thromboplastin.**

Do thiếu một trong các yếu tố XII, XI, IX, VIII ... Hay gặp nhất là bệnh

Hemophilie A, B (do thiếu yếu tố VIII hoặc IX). Đây là bệnh di truyền mà nữ là người mang gen bệnh và nam là người bị mắc bệnh.

Ngoài ra còn gặp khi trong máu xuất hiện chất chống đông lưu hành (chống yếu tố VIII, IX, chống thromboplastin).

### **3.2. Bệnh tiêu sợi huyết (fibrinolyse).**

Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch là hội chứng điển hình. Bệnh nhân có một hội chứng chảy máu không cầm lại được.

Hội chứng này hay gặp trong các bệnh xơ gan, nhiễm độc, thai nghén, tắc mạch phổi, bệnh thận, viêm đa khớp dạng thấp; lupus ban đỏ; can thiệp ngoại khoa vùng gan mật, lồng ngực, tiết niệu.

Do sự tiêu thụ quá mức các yếu tố đông máu và tiểu cầu, cùng với sự giải phóng một số sản phẩm giáng hóa của fibrin có đặc tính chống đông, như vậy tiêu sợi fibrin là thứ phát đối với quá trình đông máu rải rác.

Cơ chế này được giải thích qua mối liên quan giữa quá trình đông máu và tiêu cục máu theo sơ đồ sau:

Các cơ quan như phổi, tử cung, tuyến tiền liệt, khi bị hủy hoại giải phóng ra nhiều chất hoạt hóa hay tiền hoạt hóa (như các men kinase: urokinase, streptokinase, trypain ...) tăng chuyển plasminogen thành plasmin. Plasmin tác dụng lên fibrinogen và fibrin, cắt chúng thành các sản phẩm giáng hóa có tác dụng chống lại thrombin, chống sự trùng hợp của fibrin, ức chế sự hình thành thromboplastin và ức chế các chức năng của tiểu cầu do đó cục máu sẽ bị tiêu ngay khi nó mới hình thành.

## **LƯỢNG GIÁ**

1. Có những cách phân loại thiếu máu nào thường được đề cập?
2. Trình bày phân loại thiếu máu theo nguyên nhân?
3. Nguyên nhân, đặc điểm của thiếu máu do chảy máu?
4. Trình bày nguyên nhân, đặc điểm của rối loạn số lượng bạch cầu trong máu?
5. Hãy trình bày vai trò của tiểu cầu trong đông máu?

# BÀI 12

## SINH LÝ BỆNH HÔ HẤP

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được nguyên nhân, cơ chế, hậu quả của quá trình rối loạn thông khí
2. Giải thích được cơ chế, hậu quả của các rối loạn khuếch tán
3. Trình bày được các biểu hiện của suy hô hấp.

### NỘI DUNG

#### 1. Đại cương

##### 1.1. Khái quát chức năng hô hấp

- Quá trình hô hấp chịu sự điều khiển chung của trung tâm hô hấp. Trung tâm hô hấp nằm ở hành tuỷ, có hai trung tâm nằm hai bên để chỉ huy hai bên phổi, hai trung tâm này có liên hệ ngang với nhau. Mỗi trung tâm có hai phần: Trung tâm hít ở phía trước, trung tâm thở ra ở phía sau. Trung tâm hô hấp hoạt động có tính tự động và rất nhạy cảm với sự thay đổi nồng độ một số yếu tố của máu qua não: khí carbonic, oxy, pH và nhiệt độ.

Ngoài ra quá trình hô hấp còn chịu sự điều hoà của:

- Các cơ quan cảm thụ ngoại vi ở da, cơ.
- Các cơ quan cảm thụ về áp lực và hóa học ở xoang động mạch cảnh và quay động mạch chủ.
- Một số trung tâm thần kinh khác.
- Đặc biệt chịu sự điều hoà của vỏ não.

##### 1.2. Quá trình hô hấp bao gồm 4 giai đoạn

- Thông khí: Là giai đoạn không khí đi từ ngoài vào đến phế nang và ngược lại.
- Khuếch tán: Là giai đoạn các khí được trao đổi qua thành phế nang và thành mao mạch phổi: oxy từ lòng phế nang vào mao mạch và carbonic từ mao mạch vào phổi.
- Vận chuyển: Là giai đoạn đưa oxy từ mao mạch đến các mô và khí carbonic từ các mô tới mao mạch phổi nhờ hệ tuần hoàn và máu.
- Hô hấp tế bào: là giai đoạn cuối cùng của quá trình hô hấp. ở đây nhờ hệ thống men oxy hoá khử mà oxy được sử dụng trong tế bào và khí carbonic từ tế bào thải ra.

Một trong các giai đoạn trên bị rối loạn đều dẫn tới rối loạn hô hấp và đưa đến thiếu oxy cho toàn cơ thể.

**2. Rối loạn hô hấp:** Chúng ta lần lượt nghiên cứu rối loạn hô hấp ở từng giai đoạn của quá trình hô hấp.

##### 2.1. Rối loạn quá trình thông khí

Quá trình thông khí được đảm bảo bình thường là nhờ hai yếu tố:

- Không khí thở bình thường về thành phần và áp lực.
- Bộ máy hô hấp hoạt động tốt.

Rối loạn quá trình thông khí sẽ xảy ra nếu có sự thay đổi một trong hai yếu tố trên.

### 2.1.1. Rối loạn thông khí do không khí thở

Để quá trình hô hấp bình thường, trước hết không khí vào phế nang phải có thể tích, áp lực nhất định và thành phần không khí phải bình thường. Trên mặt đất, áp suất khí quyển là 760mmHg, nồng độ oxy là 20,96%, nồng độ khí carbonic là 0,04% và nito là 79%. Nhưng nếu vì một nguyên nhân nào đó làm thay đổi các yếu tố trên sẽ gây rối loạn quá trình thông khí. Một số bệnh lý điển hình sau:

#### \* Bệnh lên cao:

- Bệnh lên cao là tình trạng bệnh lý do giảm áp lực riêng phần của khí thở. Trên mặt đất, áp lực riêng phần của oxy là 159mmHg ( $760 \times 20,96\%$ ) và của khí cacbonic là 0,30mmHg ( $760 \times 0,04\%$ ). Càng lên cao, áp suất khí quyển càng giảm, do đó áp lực riêng phần của từng khí cũng giảm theo.

- Đặc điểm của bệnh lên cao:

Khi lên cao, áp lực riêng phần của  $O_2$  trong không khí giảm, do đó áp lực riêng phần của  $O_2$  trong phế nang giảm (bình thường áp lực này là 100 mmHg), dẫn tới  $O_2$  vào máu giảm, nồng độ oxy trong phế nang giảm, làm cho tổ chức bị thiếu oxy trong phế nang giảm, làm cho tổ chức bị thiếu oxy sẽ kích thích trung tâm hô hấp, gây nên thở nhanh sâu, khí  $CO_2$  được đưa  $O_2$  thải nhiều. Bên cạnh đó, ở trên cao áp lực riêng phần của  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) trong phế nang cũng giảm (bình thường là 40mmHg), kết quả là khí  $CO_2$  trong máu giảm nhanh, làm cho trung tâm hô hấp kích thích, dẫn tới thở chậm và nông. Như vậy, lúc đầu giảm  $O_2$  trong máu nên thở nhanh, sâu, sau giảm cả  $CO_2$  và  $O_2$  nên thở chậm, nông.

- Mức độ của bệnh phụ thuộc vào:

+ Độ cao: càng lên cao bệnh càng nặng, ở độ cao 3000 - 4000 m bắt đầu xuất hiện những triệu chứng thiếu oxy: mệt mỏi, buồn nôn, khó thở, suy nghĩ chậm chạp, xanh tím... Đây là giới hạn cuối cùng con người chịu đựng được, chưa cần thở oxy, ở độ cao 6000 – 10.000m bắt buộc phải thở oxy. ở độ cao trên 10.000m áp suất không khí giảm chỉ còn xấp xỉ 1/5 ở mặt đất, bắt buộc phải ở trong buồng có áp lực nhân tạo (các nhà du hành vũ trụ).

- Trạng thái thần kinh: Thần kinh hưng phấn chịu đựng kém hơn thần kinh ức chế

- Mức độ vận động cơ bắp: Người lên cao bằng phương tiện khinh khí cầu hoặc máy bay, khác hẳn với người lên cao bằng cách tự leo núi. Khi lên cao bằng leo trèo, do vận động cơ bắp, các quá trình chuyển hoá trong cơ thể xảy ra trong điều kiện thiếu oxy, tạo ra nhiều sản phẩm acid, gây nhiễm toan cố định.

- Tuy nhiên, sống ở vùng cao vẫn có nhiều điểm lợi cho sức khỏe, thông khí mạch, phế nang nở rộng, máu đến phổi nhiều, các men hô hấp tăng, tim và hệ nội tiết tăng hoạt động, do vậy sức chịu đựng dẻo dai hơn. Theo tổ chức y tế Thế giới năm 1872

cho biết: Người ở vùng cao ít bị bệnh cao huyết áp, nhồi máu cơ tim, đái đường, bệnh bạch cầu, nhưng lại hay bị bệnh tim bẩm sinh, nhiễm khuẩn đường hô hấp.

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

- *Nguyên nhân ngạt*: Có nhiều nguyên nhân:

+ Do không khí xung quanh không được thay đổi, oxy ngày càng giảm, carbonic ngày càng tăng (ví dụ như ở trong phòng kín, chỗ đông người, chật hẹp mà không khí không được lưu thông, dưới hầm mỏ...). Khi oxy của không khí thở giảm tới 12-14%, khí CO<sub>2</sub> tăng lên 6 - 8% thì xuất hiện các triệu chứng: nhức đầu, mệt mỏi, hô hấp nhanh... Khi oxy giảm xuống còn 8% và khí carbonic tăng lên 12% thì bệnh nhân chết. Thời gian chịu đựng còn phụ thuộc vào trạng thái thần kinh (trạng thái hưng phấn chết nhanh hơn ức chế).

+ Do giảm thể tích khí thở vào, trong các trường hợp đường dẫn khí bị hẹp tắc: sặc, nghẹn, bóp cổ, thắt cổ, co thắt, khí phế quản phản xạ, bạch cầu, u chèn ép...

+ Do các phế nang bị tràn đầy chất dịch (trong phù phổi cấp) hoặc bị xẹp (trong bệnh xẹp phổi).

- *Diễn biến của ngạt*: Qua 3 giai đoạn:

+ *Giai đoạn hưng phấn*: do không khí không được lưu thông nên khí CO<sub>2</sub> tăng và O<sub>2</sub> giảm trong máu, làm cho trung tâm hô hấp bị kích thích gây thở nhanh, sâu. Đồng thời tim đập nhanh, huyết áp tăng do trung tâm vận mạch cũng bị kích thích. Giai đoạn này hô hấp chậm lại, kèm theo co giật toàn thân và co bóp cơ chon (vãi đái, vãi ỉa...)

+ *Giai đoạn ức chế*: Nồng độ CO<sub>2</sub> tăng cao trong máu, đa ức chế trung tâm hô hấp, làm cho hô hấp chậm lại, có khi ngừng thở, huyết áp hạ.

+ *Giai đoạn suy sụp*: Trung tâm hô hấp và vận mạch bị ức chế sâu sắc do nồng độ CO<sub>2</sub> quá cao. Do vậy mất dần các phản xạ, giãn đồng tử, mềm cơ, tim đập chậm yếu, huyết áp hạ, thở ngắt quãng ngáp cá rồi ngừng hẳn.

### 2.1.2. *Rối loạn thông khí do bộ máy hô hấp*

\* *Do bệnh lý của bệnh hô hấp trên*:

- *Tắc cơ học đường hô hấp trên*: nghẹn, sặc nước, viêm phù nề họng, áp xe hầu, tuyến ức to ...

- *Co thắt khí phế quản phản xạ*.

- *Viêm phế quản*: Vì có tăng tiết dịch và phù nề nên đường dẫn khí bị hẹp lại, ảnh hưởng đến quá trình thông khí. Nếu viêm phế quản mạn tính, bệnh nhân ho lâu ngày, khạc đờm nhiều, thanh phế quản ngày càng dày lên làm hẹp đường dẫn khí như trong hen, hậu quả cuối cùng là khí phế thũng.

\* *Do các bệnh đường hô hấp dưới*:

Có rất nhiều bệnh của đường hô hấp dưới gây rối loạn quá trình thông khí, nhưng thường gặp nhất là hen phế quản và viêm phổi.

- *Hen phế quản*: là một bệnh về cơ địa và thể tạng. Triệu chứng lâm sàng nổi bật là khó thở, khó thở từng cơn, thở chậm, khó thở ra do co thắt cơ trơn phế quản, đường dẫn khí hẹp vì phù nề và xuất tiết. Bệnh kéo dài càng nhiều năm, tổn thương thực thể

càng nặng: xơ phổi, khí phế, giãn phế quản, làm cho bệnh nhân khó thở liên tục. Đường dẫn khí bị tổn thương, phế nang giãn càng làm thể tích khí cặn tăng và lồng ngực trở nên hình thùng (khí phế). Thăm dò chức năng phổi thấy dung tích giả, thông khí phút tối đa giảm, thể tích khí cặn tăng...

- Viêm phổi: Viêm phổi thùy và phế quản phế viêm là nhiễm khuẩn cấp tính. Đặc điểm là nhu mô phổi bị kết đặc ở một thùy hay một phân thùy. Không khí không đến được vùng này, do đó thông khí bị giảm rõ rệt và làm cho độ bão hoà oxy của máu động mạch giảm, người bệnh bị thiếu oxy.

*\* Do tổn thương lồng ngực:*

Các bệnh có tổn thương lồng ngực cũng làm giảm quá trình thông khí:

- Liệt cơ liên sườn, cơ cổ, cơ hoành do các dây thần kinh tuỷ sống bị tổn thương (liệt cao).

- Liệt các cơ hô hấp trong bệnh bại liệt.

- Viêm nhiều dây thần kinh (viêm đa rễ thần kinh).

- Viêm các cơ hô hấp.

- Dị dạng lồng ngực, cột sống: gù vẹo cột sống, gãy xương sườn.

*\* Do các bệnh về màng phổi.*

Màng phổi là một túi kín, có 2 lá: lá tạng dính sát vào mặt ngoài của phổi lá thành dính sát vào mặt trong của lồng ngực, giữa hai lá là một khoang ảo có áp lực âm và một ít dịch trơn đủ cho hai lá trượt lên nhau, nhờ có màng phổi mà phổi luôn nở ra và co lại theo lồng ngực để thay đổi thể tích khí khi hít vào và thở ra. Bệnh của màng phổi hay gặp là:

- Tràn khí màng phổi: Có thể do chấn thương ngoại khoa như: Vết thương lồng ngực hở, rách nhu mô phổi làm cho phế nang thông với màng phổi, tràn khí màng phổi do lao... Khi có không khí trong hốc của màng phổi thì phổi bị xẹp lại, diện tích hô hấp bị thu hẹp, do vậy thông khí giảm. Trường hợp tràn khí màng phổi kiểu có van, không khí càng ngày càng nhiều trong hốc màng phổi, đẩy trung thất, đẩy cơ hoành gây nên hội chứng trung thất.

- Tràn dịch màng phổi: là một bệnh thường gặp, có thể do nhiều nguyên nhân:

+ Do bệnh của phổi: Lao, ung thư, viêm màng phổi, nhồi máu phổi, viêm phổi.

+ Do bệnh ngoài phổi: Suy tim, thận hư nhiễm mỡ, xơ gan ...

Tràn dịch màng phổi ngăn cản nhu mô phổi nở ra, gây khó thở và dẫn tới thiếu oxy.

*\* Tóm lại:* Rối loạn thông khí do nhiều nguyên nhân, hậu quả là lượng oxy trong máu giảm, lượng carbonic tăng lên (riêng lên cao và viêm phổi thì giảm cả carbonic và oxy vì tăng hít thở) rối loạn quá trình thông khí làm cho áp lực không khí ở phế nang thay đổi, ảnh hưởng đến việc trao đổi các khí giữa phế nang và mao mạch phổi, nghĩa là ảnh hưởng đến quá trình khuếch tán.

## **2.2. Rối loạn quá trình khuếch tán**

**2.2.1. Định nghĩa:** Khả năng khuếch tán của phổi là lượng khí chuyển qua màng phế nang vào mao mạch trong một phút với độ chênh lệch phân áp ở hai bên là 1 mmHg.

### 2.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình khuếch tán

- Diện khuếch tán: là bề mặt các phế nang thông khí tốt tiếp xúc với màng mao mạch phổi có tuần hoàn lưu thông tốt.

- Ở người trưởng thành có sức khoẻ bình thường, diện khuếch tán của 2 phổi là  $72\text{m}^2$ . Khi hít vào, phế nang nở rộng để đón không khí. Khi thở ra, phế nang nhỏ lại nhưng không xẹp hẳn, đó là nhờ tính đàn hồi của nhu mô phổi và sức căng bề mặt của màng chất nhầy trong phế nang.

- Màng khuếch tán: là bề dày của màng trao đổi mà oxy phải vượt qua khi đi từ phế nang vào hồng cầu, còn carbonic thì đi ngược lại.

Oxy từ trong phế nang muốn vào trong hồng cầu phải hoà tan trong lớp dịch tráng ở mặt trong của phế nang, rồi đi qua thành phế nang, khe giữa phế nang với mao mạch, thành mao mạch, huyết tương, màng hồng cầu. Tất cả hợp thành một màng gọi là màng trao đổi, dày 4 micromet.

- Hiệu số khuếch tán: Là sự chênh lệch áp lực của một chất khí giữa phế nang và lòng mao mạch phổi.

Khả năng khuếch tán của phổi còn phụ thuộc vào sự chênh lệch áp lực của các chất khí giữa lòng phế nang và mao mạch phổi. Bình thường áp lực oxy trong phế nang là 100 mmHg, trong mao mạch phổi là 40 mmHg, hiệu số phân áp oxy là 60 mmHg, do vậy oxy đi từ phế nang vào mao mạch. áp lực khí  $\text{CO}_2$  trong mao mạch phổi là 50 mmHg, trong phế nang là 40mmHg, hiệu số phân áp của khí carbonic là 10mmHg, do vậy khí carbonic từ máu vào phế nang và đào thải ra ngoài.

### 2.2.3. Một số bệnh lý ở phổi ảnh hưởng tới quá trình khuếch tán

Tất cả những trường hợp bệnh lý làm thay đổi diện khuếch tán, màng khuếch tán, hiệu số khuếch tán đều làm ảnh hưởng tới quá trình khuếch tán. Một số bệnh lý có thay đổi đến quá trình khuếch tán:

- *Khí phế*: Khí phế là một danh từ dùng để chỉ những bệnh có tổn thương là giãn phế nang toàn bộ hay cục bộ.

Tất cả những trường hợp có tổn thương làm hẹp hoặc tắc phế quản đều có thể đưa đến khí phế. Đặc điểm vi thể: Một số phế nang căng to, một số phế khác xẹp xuống, vách phế nang rất mỏng, có chỗ đứt hẳn, các phế quản nhỏ và các mao mạch cũng bị hẹp tắc, các sợi đàn hồi dày lên, làm cho tính đàn hồi của phổi giảm. Do vậy, bệnh khí phế có những đặc điểm sau:

+ Diện khuếch tán giảm: Số phế nang thông khí giảm, các mao mạch phổi bị hẹp tắc.

+ Màng khuếch tán dày lên: Vì thiếu dưỡng nên tổ chức xơ phát triển, dịch nhầy tăng lên do bị viêm.

+ Hiệu số khuếch tán giảm: Do tính đàn hồi của phổi giảm, thể tích khí cặn tăng, dung tích sống giảm, oxy thở vào đã ít lại phải pha loãng trong thể tích khí cặn lớn, do đó hiệu số phân áp oxy giảm.

\* *Viêm phổi*: Là một vùng phổi, một phân thùy hoặc một thùy bị viêm đông đặc lại. Trong viêm phổi có những đặc điểm sau:

- Diện tích khuếch tán giảm: Phần nhu mô phổi bị viêm hoàn toàn không tham gia vào quá trình thông khí. Các vùng xung quang ổ viêm bị xung huyết dẫn tới thông khí giảm. Điểm đau trong ổ viêm làm người bệnh không giám thở sâu nên diện khuếch tán còn lại cũng bị ảnh hưởng.

+ Màng khuếch tán dày lên: Do phù nề và xuất tiết nên lớp dịch tăng lên, màng khuếch tán dày lên.

+ Hiệu số khuếch tán giảm: Do đau bệnh nhân không thở sâu được, lượng ôxy vào phế nang giảm, do vậy sự chênh lệch áp lực khí giữa hai bên màng trao đổi giảm.

\* *Phù phổi cấp*: Phù phổi cấp (OAP) là tình trạng các phế nang bị ngập dịch (huyết tương, hồng cầu). Có nhiều nguyên nhân nhưng thông thường nhất là các bệnh tim ảnh hưởng trực tiếp tới tuần hoàn phổi rồi đến các bệnh thận, bệnh thần kinh, nhiễm độc. Đặc điểm:

+ Diện khuếch tán giảm mạnh: Vì các phế nang chứa đầy dịch, bọt, tuần hoàn phổi, bị xung huyết ứ trệ.

+ Màng khuếch tán dày: Do thành phế nang phù nề, lòng phế nang có dịch.

+ Hiệu số khuếch tán giảm: Phế nang càng chứa nhiều dịch thì hiệu số khuếch tán bằng không.

### **2.3. Rối loạn quá trình vận chuyển oxy**

Oxy được vận chuyển từ phế nang đến mô nhờ tuần hoàn và máu, do đó các bệnh lí của hệ tuần hoàn và máu đều làm thay đổi quá trình vận chuyển oxy.

#### **2.3.1. Thiếu máu**

\* *Thiếu máu về số lượng*: Thiếu hồng cầu, thiếu hemoglobin hoặc thiếu cả hai, gặp trong các trường hợp mất máu cấp hoặc mất máu kinh diễn: chảy máu, rong kinh, trĩ, giun móc... trong một số trường hợp mất máu kinh diễn tuy số lượng hồng cầu giảm ít nhưng lượng hemoglobin giảm nhiều, không đủ đảm bảo vận chuyển oxy theo nhu cầu của cơ thể. ở người bình thường, trong 100 ml máu có 14,5g Hb, cứ 1g Hb thì được kết hợp với 1,34 ml oxy, vậy 100 ml sẽ kết hợp được với  $1.34 \times 14.5 = 19.43$  ml oxy, do đó lượng Hb giảm thì các mô sẽ bị thiếu oxy.

\* *Thiếu máu về chất lượng*.

- Hemoglobin thất thường: HbF, HbS kết hợp với oxy kém hơn nhiều so với HbA (huyết sắc tố của người trưởng thành bình thường, mặt khác loại hồng cầu HbF, HbS dễ vỡ nên càng gây thiếu máu, thiếu oxy.

- Hemoglobin biến chất vì nhiễm độc

+ Nhiễm độc oxit cacbon: CO có ái lực kết hợp với Hb mạnh hơn 300 lần ái lực của oxy kết hợp với Hb. Cacboxyhemoglobin (HbCO) bền vững, ít phân li hơn HbO<sub>2</sub> nhiều lần. Chỉ cần có 1% CO trong không khí thở đã làm cho 50% Hb chuyển thành HbCO. Khi HbCO trong máu tăng lên 10% đã bắt đầu bị nhiễm độc, nếu tăng lên 75% thì chết nhanh chóng. Bệnh nhân bị nhiễm độc CO nguy hiểm hơn so với bệnh nhân mất máu. Độ đậm độ HbCO trong máu phụ thuộc vào nồng độ CO trong không khí thở và thời gian tiếp xúc do đó cần chú ý phòng bệnh cho những công nhân đốt lò và lái xe:



+ Nhiễm độc các chất khí khác: bình thường sắt trong Hb có hoá trị II. Một số hoá chất, thuốc làm cho sắt ở hoá trị 2 chuyển thành hoá trị 3 tức là hemoglobin chuyển thành methemoglobin không vận chuyển được oxy. Khi methemoglobin tăng lên 3 % sẽ xuất hiện xanh tím. Các thuốc và hoá chất đó là: clorat, nitrit, bismut, benzol. Các thuốc sufamit, sunfon cũng biến hemoglobin thành sunfhemoglobin cũng có tác dụng như sunfhemoglobin có tác dụng như methemoglobin.

### 2.3.2. Rối loạn tuần hoàn

- Giảm tốc độ tuần hoàn: Máu bị ứ trệ cục bộ: garo, u chèn ép một khu vực nào đó, có thể toàn thân: suy tim, trụy mạch. Sốc, tốc độ tuần hoàn giảm làm cho lượng HbO<sub>2</sub> giảm gây thiếu oxy.

- Mạch tắt giữa động - tĩnh mạch: Bình thường hệ thống mạch nối với hệ tĩnh mạch thông qua lưới mao mạch. Nếu động mạch và tĩnh mạch có thông trực tiếp với nhau, không qua lưới mao mạch thì gọi là mạch tắt (shunt). Bình thường ở phổi cũng có mạch tắt: Động mạch nuôi phổi xuất phát từ động mạch chủ ngực, sau khi nuôi phổi thì về thẳng tĩnh mạch phổi làm cho 2% máu đã sử dụng oxy đổ vào máu mới nhận oxy. Nhiều nơi khác trong cơ thể cũng có mạch tắt, nhưng bình thường chúng ở dạng không hoạt động (shunt mở) gây thiếu oxy tổ chức.

- Các bệnh tim bẩm sinh: Các trường hợp thông liên nhĩ, thông liên nhĩ, còn ống động mạch... máu động mạch không được oxy hoá đầy đủ vì có lẫn máu tĩnh mạch, do đó các mô bị thiếu oxy mặc dù phổi vẫn cung cấp đủ, máu vận chuyển oxy bình thường.

### 2.4 .Rối loạn quá trình hô hấp tế bào

- Do thiếu cơ chất: Rối loạn các khâu của chu trình Krebs gây thiếu hydro cung cấp cho chuỗi hô hấp tế bào, đặc biệt là ở não. Các trạng thái rối loạn chuyển hoá glucose như trong hạ đường huyết nặng hoặc bệnh đái đường do tụy đều làm giảm hô hấp tế bào, đặc biệt ở não.

- Thiếu enzym hô hấp: Enzym hô hấp hoạt động nhờ các coenzym, coenzym thường chứa các vitamin trong thành phần cấu tạo của chúng nhất là các vitamin nhóm B. Do vậy, các trường hợp thiếu vitamin đều ảnh hưởng đến hoạt động của các enzym hô hấp. Một số vitamin quan trọng cho hô hấp tế bào như: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>.

- Thiếu sắt, thiếu protit: Gây thiếu nguyên liệu để tổng hợp enzym.

- Enzym hô hấp bị ức chế do ngộ độc: thuốc ngủ, urethan, xyanua, fluorua...ức chế enzym.

## 3. Suy hô hấp và đói oxy

### 3.1. Khái niệm về thiếu nặng hô hấp và đói oxy

Hô hấp bao gồm: quá trình cung cấp, hấp thụ và sử dụng oxy. Các quá trình này không phải chỉ do phổi đảm nhận. Không khí thở nghèo oxy, thay đổi áp lực, riêng phần của các chất khí trong không khí thở, trung tâm hô hấp bị tổn thương, bệnh ý của bộ máy hô hấp, bệnh lý của hệ tuần hoàn và máu, các mô bị nhiễm độc... đều dẫn tới tình

trạng thiếu oxy của các mô. Thiếu năng giai đoạn nào của quá trình hô hấp cũng đều dẫn đến đói oxy ở các mô. Người ta chia đói oxy làm 4 nhóm chính:

### **3.1.1. Đói oxy do cung cấp**

\* Đặc điểm. : PO<sub>2</sub> của máu làm động mạch giảm.

\* Nguyên nhân:

- áp lực oxy trong không khí giảm: lên cao, khí nghèo oxy.
- Giảm thông khí: đường dẫn khí bị tắc, (dị vật) liệt cơ hô hấp, ức chế trung tâm hô hấp (morphin), tăng sức cản đường dẫn khí (hen, khí phế) , tràn khí màng phổi, ...
- Giảm khả năng khuếch tán của các chất khí qua các màng trao đổi: giảm số lượng, phế nang hoạt động tốt, xơ hoá thành mao mạch phổi.
- Tỷ lệ thông khí và phân phối máu ở phổi mất cân bằng: tăng phế nang, không thông khí (khí phế, viêm phổi), tăng mạch tắt giữa động- tĩnh mạch.

### **3.1.2. Đói oxy do thiếu máu**

Đặc điểm: PO<sub>2</sub> của máu động mạch bình thường nhưng số lượng HbO<sub>2</sub> giảm.

### **3.1.3. Đói oxy do ứ trệ (đói oxy cục bộ)**

- Mặc dù oxy được cung cấp đủ, PO<sub>2</sub> và số lượng Hb bình thường, nhưng máu đến các mô giảm, làm cho các mô thiếu oxy: garo, u chèn ép, ứ máu ngoại vi trong suy tim phải.

### **3.1.4. Đói oxy do các mô bị nhiễm độc**

- Tế bào của mô bị nhiễm độc nên không sử dụng được oxy mặc dù oxy được cung cấp đầy đủ.

## **3.2. Xanh tím**

Xanh tím là tình trạng bệnh lý xuất hiện khi lượng Hemoglobin không bão hoà oxy (HbCO<sub>2</sub>) tăng cao tại các mao mạch và biểu hiện màu xanh tím ở môi, dai tai và đầu chi.

Bình thường ở mao mạch, lượng Hemoglobin không bão hoà oxy là 17.5% (trung bình cộng giữa động và tĩnh mạch. Xanh tím xuất hiện khi lượng Hemoglobin không bão hoà oxy ở mao mạch tăng lên 30 - 35%. Xanh tím có thể gặp trong các trường hợp sau:

- Xanh tím vì thiếu oxy do phổi: xơ phổi, xẹp phổi, mạch tắt giữa động- tĩnh mạch.

- Xanh tím do ứ trệ tuần hoàn: suy tim, sốc .Đặc điểm: HbCO<sub>2</sub> khử tăng cao chủ yếu ở tĩnh mạch.

- Xanh tím do tăng hồng cầu: do hồng cầu tăng, hemoglobin trong máu tăng, nên khi qua phổi không được oxy hoá hết, do đó lượng HbCO<sub>2</sub> tăng cao ở máu mao mạch, sinh ra xanh tím.

- Xanh tím do ngộ độc: Khi hemoglobin bị nhiễm độc và biến chất thành methemoglobin, sulfhemoglobin thì xuất hiện xanh tím. Xanh tím loại này có màu sẫm hơn các loại trên.

### **3.3. Hoạt động thích nghi của cơ thể khi thiếu năng hô hấp**

- Khi thiếu năng hô hấp cơ thể thiếu oxy, khi đó cơ thể đã vận dụng các hoạt động thích nghi theo con đường phản xạ để bù lại.

#### 3.3.1. Thích nghi của phổi

Do oxy giảm, cacbonic tăng trong máu gây kích thích trung tâm hô hấp dẫn tới thở nhanh sâu để bù lại lượng oxy bị thiếu.

#### 3.3.2. Thích nghi của tuần hoàn

Do tăng hô hấp làm tăng sức hút của lồng ngực, máu về tim nhiều, thể tích máu tuần hoàn tăng. Mặt khác, thiếu oxy và carbonic cũng kích thích các cơ quan cảm thụ ở thành mạch và não. Do vậy tim đập nhanh, mạnh, huyết áp tăng.

#### 3.3.3. Thích nghi của máu

- Khi thiếu oxy, có sự phân bố lại máu, máu tập trung để nuôi các cơ quan quan trọng như tim, não. Máu dự trữ ở gan, lách được huy động ra để sử dụng.

- Do pH máu thay đổi, một số enzym tăng cường hoạt động giúp cho sự kết hợp và phân ly HbO<sub>2</sub> được dễ dàng hơn.

- Khi thiếu oxy trường diễn thì tuỷ xương tăng sinh hồng cầu.

#### 3.3.4. Thích nghi của các mô

- Các enzym của tế bào tăng cường hoạt động để tách HbO<sub>2</sub> lấy oxy cho các quá trình chuyên hoá.

- Mô tăng cường chuyển hoá kỵ khí.

- Mô tăng khả năng tận dụng oxy và tăng sức chịu đựng thiếu oxy.

- Tất cả các hoạt động thích nghi trên nhanh chóng hay kéo dài, nhiều hay ít tùy thuộc vào mức độ thiếu oxy và thiếu cấp diễn hay trường diễn.

## LUỢNG GIÁ

1. Nguyên nhân gây rối loạn thông khí do bệnh lý của đường dẫn khí là gì??
2. Trình bày cơ chế đặc điểm thay đổi hô hấp khi lên cao?
3. Trình bày hiện tượng rối loạn khuếch tán khí trong phù phổi cấp, viêm phổi, khí phế? Hậu quả?
4. Trình bày đặc điểm và cơ chế xanh tím (tím tái) trong bệnh phổi mạn tính?

# BÀI 13

## SINH LÝ BỆNH TUẦN HOÀN

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được biện pháp thích nghi của hệ tuần hoàn.
2. Trình bày được các rối loạn hoạt động khi suy tim.
3. Trình bày được các biện pháp thích nghi của mạch.
4. Giải thích được cơ chế, hậu quả của tăng huyết áp, hạ huyết áp.

### NỘI DUNG

#### 1. KHẢ NĂNG THÍCH NGHI CỦA HỆ TUẦN HOÀN

Nhu cầu trao đổi chất của cơ thể luôn luôn thay đổi nên chức năng của hệ tuần hoàn phải luôn luôn thích nghi: tăng hay giảm cho phù hợp yêu cầu cơ thể; khả năng thích nghi của hệ tuần hoàn rất lớn.

##### 1.1. Khả năng thích nghi của tim:

Hiệu suất của tim rất cao và tim có khả năng tăng năng suất đó lên rất nhiều lần khi cần đáp ứng nhu cầu đặc biệt. Năng suất của tim có thể tăng lên 5 - 10 lần lúc cơ thể lao động cực nặng hoặc lúc sốt, so với lúc nghỉ ngơi hoàn toàn: bình thường lưu lượng máu/phút của tim là 4,0 - 4,2 lít có thể tăng lên 20 - 24 lít trong lao động nặng; thời gian máu đi 1 vòng từ 1 phút có thể rút ngắn còn 0,2 phút (12 giây).

##### 1.2. Khả năng thích nghi của mạch:

- Xung huyết động mạch làm tăng lượng máu tưới cho cơ quan
- Số mao mạch có chức năng tăng lên gấp 4 lần để cung cấp máu cho mô
- Lượng máu tăng gấp 3 - 6 lần
- Máu qua tim tăng lên, máu qua nội tạng giảm
- Co mạch gan lách, tổng máu dự trữ vào vòng tuần hoàn

##### 1.3. Khả năng thích nghi của hệ hô hấp

Tăng cường trao đổi khí ở phổi và ở mao mạch. Lúc nghỉ có 30% lượng oxy máu động mạch (6ml), trong lao động nặng, số lượng này có thể tăng lên 60 - 70% (12 - 14ml).

##### 1.4. Các biện pháp thích nghi của tim:

Khi nhu cầu oxy bất chợt tăng lên thì tim đập nhanh lên. Giãn tim và phì đại cơ tim là các biện pháp thích nghi chậm hơn khi nhu cầu oxy tăng kéo dài.

##### 1.4.1. Tim đập nhanh:

Là một biện pháp xảy ra rất nhanh, nhạy khi nhu cầu tăng lên đòi hỏi phải tăng lưu lượng tim. Nhịp tim có thể từ 60 - 80 lần/phút lên 140 - 160 lần/phút.

Tim đập nhanh chỉ có tác dụng tạm thời giúp hồi phục huyết áp, tăng máu tưới cơ tim. Nếu kéo dài sẽ có hại cho cơ tim, làm suy yếu dần cơ tim do:

- Thời gian tâm trương ngắn lại, cơ tim không được nghỉ ngơi đầy đủ.
- Tuần hoàn vành bị kém (máu chảy vào động mạch vành trong thì tâm trương).

Không thể tăng nhịp quá cao mà không có nguy cơ suy tim cấp.

- Thời gian tâm trương quá ngắn, lượng máu hút về thất chưa đủ, khiến cung lượng tim giảm dù có tăng nhịp.

#### **1.4.2. Giãn tim:**

Là tình trạng tế bào cơ tim giãn dài ra làm tăng dung tích buồng tim, chứa được nhiều máu hơn.

giãn tim có thể xảy ra thụ động sau suy tim, do cơ tim mềm nhẽo trước, sức co bóp giảm nên không tống được máu ra khỏi buồng tim, máu ứ lại làm giãn tim.

#### **1.4.3. Phì đại tim:**

Là tình trạng các sợi cơ tim to ra, cơ tim sẽ dày lên song số lượng sợi cơ không tăng lên. Khả năng làm việc của sợi cơ tim lúc này tăng lên, sức bóp khỏe hơn, tống được nhiều máu hơn làm cung lượng tim tăng, lưu lượng tim tăng.

Phì đại có thể là:

- Sinh lý: gặp ở người luyện tập, lao động nặng nhọc kéo dài. Phì đại sinh lý là có giới hạn.

- Bệnh lý: gặp trong các bệnh tim mạch như hẹp van động mạch chủ, cao huyết áp... Do tim làm việc tăng trong một thời gian dài nên phì đại quá mức. Phì đại bệnh lý đến một giới hạn nhất định có thể phục hồi được.. Phì đại quá mức giới hạn sẽ gây suy tim.

## **2. SUY TIM**

### **2.1. Định nghĩa:**

Là tình trạng tim mất một phần hay toàn bộ khả năng co bóp để bảo đảm lưu lượng máu cho nhu cầu cơ thể.

### **2.2. Cơ chế suy tim:**

Suy tim xảy ra khi có rối loạn các yếu tố trên làm giảm sức co bóp của sợi cơ tim hay do có rối loạn chuyển hóa trong tế bào cơ tim. Quan trọng nhất trong suy tim là sự rối loạn chuyển hóa ở tế bào cơ tim.

### **2.3. Nguyên nhân gây suy tim:**

#### **2.3.1. Tổn thương cơ tim không phải do bệnh mạch vành:**

Gặp trong

- Rối loạn van tim; cơ tim bị quá tải lâu ngày.
- Thiếu oxy mạn tính (trong bệnh lý phổi mạn tính, thiếu máu nặng)
- Do ngộ độc: ngộ độc điện giải như  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  (nồng độ vào tế bào cơ tim quá cao có thể thấy do tai biến điều trị), ngộ độc giáp, ngộ độc thuốc gây mê như clorofoc, cyclopropan.

- Do nhiễm độc, nhiễm khuẩn (thương hàn, cúm,...)

- Do suy mạch, hạ huyết áp, giảm khối lượng máu lưu thông.

#### **2.3.2. Tổn thương cơ tim do mạch vành:**

- Co thắt mạch vành

- Tắc mạch vành sau quá trình xơ vữa hay do huyết khối gây hoại tử vùng cơ tim tương ứng gọi là nhồi máu cơ tim (NMCT).

- Cao huyết áp, hẹp động mạch chủ ... lượng máu tống vào động mạch chủ giảm làm ứ trệ máu ở tiểu tuần hoàn với các triệu chứng khó thở, phù phổi mạn hoặc cấp,...

#### **2.4. Rối loạn hoạt động khi tim suy:**

##### **2.4.1. Giảm lưu lượng:**

Khi tim đã suy, tức là khả năng co bóp của cơ tim giảm, tim không đẩy hết lượng máu vào động mạch (60ml) do đó cung lượng tim (lưu lượng tâm thu) giảm.

##### **2.4.2. Tăng thể tích máu:**

Trong suy tim, thể tích máu tăng. Tim suy co bóp yếu, không đẩy hết máu ra khỏi tim cho nên máu về tim không đầy đủ sẽ ứ lại ở hệ tĩnh mạch. Máu ứ trệ nên qua thận ít, chức năng lọc của cầu thận giảm dẫn tới giữ nước và điện giải do đó thể tích máu tăng. Mặc khác trong suy tim cơ thể luôn luôn bị thiếu oxy, tủy xương bị kích thích nên tăng sinh hồng cầu càng làm tăng thể tích máu.

##### **2.4.3. Giảm tốc độ máu chảy:**

Trong suy tim, khả năng co bóp của cơ tim giảm nên máu chảy chậm, đặc biệt ở hệ tĩnh mạch do đó máu ứ ở phổi trong suy tim trái và máu ứ ở hệ tĩnh mạch ngoại vi trong suy tim phải.

##### **2.4.4. Thay đổi huyết áp:**

Huyết áp phụ thuộc vào lưu lượng tim và sức cản ngoại vi. Trong suy tim, lưu lượng tim giảm, sức co bóp cơ tim giảm, đồng thời sức cản ngoại vi cũng giảm do có giãn mạch (do thiếu oxy và tuần hoàn chậm) cho nên trong suy tim thường thấy huyết áp động mạch giảm. Huyết áp tĩnh mạch thì tăng do tim co bóp yếu, máu chảy chậm.

### **3. RỐI LOẠN HOẠT ĐỘNG HỆ MẠCH MÁU**

Bệnh lý mạch máu có thể gặp như:

- Xơ vữa động mạch.
- Tăng huyết áp.
- Giảm huyết áp gây các trạng thái bệnh lý trụy mạch sốc,

ngất.

#### **3.1. Xơ vữa động mạch (XVĐM)**

XVĐM là tình trạng vách mạch dày lên do lắng đọng cholesterol vào các lớp áo trong của mạch máu gây tổn thương thoái hóa, loạn dưỡng, trên đó sẽ lắng đọng canxi, viêm, loét, sùi, huyết khối, hẹp lòng mạch và động mạch không co giãn được như bình thường trước các biến đổi sinh lý và bệnh lý.

##### **3.1.1. Cơ chế bệnh sinh :**

XVĐM là do rối loạn chuyển hóa lipoprotein. Lipid được vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với các protein đặc hiệu (apoprotein) gọi là lipoprotein (LP).

- Lipid gồm các chất như cholesterol toàn phần (CT), cholesterol este hóa (CE) các phospholipid (PL) và triglyxêrit (TG). - Apoprotein.

Theo tỷ trọng từ thấp đến cao các LP được chia thành các loại sau:

- + Chylomicron

- + VLDL (Very Low Density LP) : LP có tỷ trọng rất thấp
- + IDL (Intermediate Density LP) : LP có tỷ trọng trung bình
- + LDL (Low Density LP) : LP có tỷ trọng thấp.
- + HDL (High Density LP) : LP có tỷ trọng cao.

LDL - C (Cholesterol của LDL) có tác dụng chính trong việc gây VXĐM.

HDL - C (Cholesterol trong HDL) không gây VXĐM, là loại cholesterol tốt, có tác dụng chống lại sự lắng đọng LDL - C ở thành mạch.

### **3.1.2. Nguyên nhân VXĐM: Chủ yếu do :**

- Di truyền: không tổng hợp được các receptor đặc hiệu với LDL-C; hoặc do di truyền tăng enzym HMG CoA reductaza...

- Do ăn nhiều mỡ nhất là mỡ động vật như lòng đỏ trứng, gan, tôm, cua làm tăng cholesterol, sẽ lắng đọng ở thành mạch.

### **3.1.3. Các điều kiện thuận lợi cho sự lắng đọng cholesterol ở thành mạch.**

- Thiếu vitamin C, tyroxin làm giảm giáng hóa cholesterol
- Các stress làm huy động mỡ, kéo dài tình trạng làm tăng mỡ trong máu. Các stress còn làm tăng tiết adrenalin, giảm đường huyết kéo dài càng gây tăng mỡ trong máu.
- Tăng huyết áp càng dễ VXĐM, có thể hình thành vòng xoắn bệnh lý.
- Tổn thương ở vách mạch do hóa chất (nicotin, tăng cholesterol trong máu...) hay do cơ học (thường ở cung động mạch chủ, chỗ động mạch phân nhánh hay các nơi động mạch ít di động như ở thành sau động mạch chủ...
- Tăng đường huyết và đái đường.
- Béo phì bệnh lý.
- Ít hoạt động thể lực.

### **3.1.4. Hậu quả VXĐM :**

- Tính đàn hồi của thành mạch giảm do đó tính chịu lực của mạch giảm, dễ vỡ mạch chảy máu, dễ gây tăng huyết áp.

- Khả năng co giãn cũng giảm : Không thích nghi được với các tác nhân sinh lý hoặc bệnh lý, dễ chảy máu không cầm được (chú ý trong mỡ người già, chảy máu lớn ở đường tiêu hóa của người già) dễ gây tăng huyết áp.

- Hẹp lòng động mạch (suy tuần hoàn não, tim), tắc mạch do huyết khối (nếu ở tim có thể gây biến chứng nguy hiểm là NMCT) hay bong ra trôi đi gây tắc mạch ở nơi khác.

## **3.2. Tăng huyết áp:**

Tăng huyết áp khi huyết áp tối đa cao hơn hay bằng 140mmHg **và/hoặc** tối thiểu cao hơn hay bằng 90mmHg.

### **3.2.1. Huyết áp có hai cơ chế điều hòa :**

- Điều hòa huyết áp thông qua các yếu tố sau: thể tích máu - Renin - Angiotensin - Aldosterone. Khi trương lực hệ giao cảm tăng làm co mạch ở vỏ thận, renin được tiết ra làm angiotensinogen chuyển thành angiotensin I rồi thành angiotensin II gây co mạch nên tăng huyết áp. Renin còn làm tăng tiết aldosterone gây tăng tái hấp ... thu Na<sup>+</sup>, làm thay đổi tính thấm màng tế bào, làm tăng tính kích thích của cơ trơn và tăng huyết áp.

- Prostaglandin điều chỉnh thể tích máu ở ống lượn gần, có tác dụng gây lợi tiểu. Khi Renin - Aldosterone tăng tiết làm huyết áp tăng lên, lưu lượng máu đến tủy thận sẽ tăng lên làm tăng tiết prostaglandin (PG) đặc biệt PGA và PGE, gây giãn mạch ở vỏ thận lợi tiểu, huyết áp do đó sẽ trở lại bình thường.

### **3.2.2. Nguyên nhân**

Tăng huyết áp có thể là một triệu chứng của nhiều bệnh hay là một bệnh riêng biệt - bệnh tăng huyết áp (không tìm được các nguyên nhân)

#### **3.2.2.1. Tăng huyết áp triệu chứng: Gặp trong các bệnh sau:**

##### **- Tăng huyết áp do thận:**

Do bệnh nhu mô thận hay do mạch thận. Bệnh nhu mô thận làm tăng huyết áp như viêm cầu thận mạn (sau nhiễm liên cầu hay do các nguyên nhân miễn dịch khác), viêm đài bể thận mạn.

##### **- Tăng huyết áp do nội tiết :**

+ Thường gặp trong u tủy thượng thận hay u hạch giao cảm

+ Hội chứng Conn: tăng aldosterone máu nguyên phát do tăng tiết các hormone vỏ thượng thận.

+ Tăng huyết áp trong hội chứng Cushing: do tăng các glucocorticoid và các mineralocorticoid, có tác dụng giữ Na<sup>+</sup>.

##### **- Tăng huyết áp do VXDM:**

Trong lâm sàng thấy huyết áp tăng cao ở nhiều người có tuổi bị VXDM, cholesterol ứ đọng trong lớp dưới nội mô động mạch chủ, các động lớn, động mạch vành tim, động mạch não.

#### **3.2.2.2. Bệnh tăng huyết áp:**

Không tìm được nguyên nhân gây tăng huyết áp. Do rối loạn hoạt động của thần kinh trung ương, rối loạn hoạt động của các hệ thống điều hòa huyết áp (ngoại vi và trung ương: hệ giao cảm, thận, nội tiết, mạch và rối loạn mối liên quan giữa các hệ thống điều hòa nói trên). Các thuốc an thần giãn mạch có tác dụng tốt với những bệnh nhân này.

Yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của bệnh tăng huyết áp này.

### **3.2.3. Hậu quả và biến chứng của tăng huyết áp:**

#### **3.2.3.1. Suy tim:**

Tăng huyết áp gây giãn tim và phì đại thất trái; áp lực nhĩ trái và áp lực ở mao mạch phổi đều tăng lên; phù phổi (đặc biệt phù phổi cấp) xảy ra khi áp lực mao mạch phổi lớn hơn tổng số áp lực keo máu; dần dần suy tim trái. Về sau, tăng áp lực động mạch phổi, suy thất phải gây phì đại thất phải, tăng áp lực nhĩ phải và áp lực tĩnh mạch, đi đến suy tim toàn bộ.

#### **3.2.3.2. Suy mạch vành:**

- Tăng huyết áp tạo điều kiện cho VXDM vành phát triển .

- Tăng huyết áp gây co thắt hay tắc mạch vành đưa đến tai biến mạch vành.

#### **3.2.3.3. Biến chứng não:**



- Mạch máu xơ nên dễ vỡ, nguy hiểm nhất là vỡ, chảy máu não, lỵ não.

3.2.3.4. *Giảm thị lực* do rối loạn như xuất huyết, phù nề ở động mạch võng mạc do tăng huyết áp.

### **Giảm huyết áp:**

Gặp trong sốc, truy mạch, ngất

#### **3.3.1. Truy mạch**

##### **3.3.1.1. Định nghĩa**

Truy mạch là tình trạng giãn đột ngột hệ tiêu động mạch và đặc biệt là hệ tĩnh mạch, huyết áp tụt đột ngột, có thể xuống số không. Tim bóp rỗng, cùng với các dấu hiệu thiếu oxy ở não nghiêm trọng (xây xẩm mặt mày, tối mắt )

##### **3.3.1.2. Nguyên nhân :**

- Trung tâm vận mạch bị ức chế trong nhiễm khuẩn, nhiễm độc. Ngoài độc tố vi khuẩn còn bị nhiễm độc do sản phẩm chuyển hóa trong tình trạng thiếu oxy.

- Thay đổi tư thế đột ngột (từ nằm sang đứng) có thể xảy ra ở một số người đặc biệt ở các bệnh nhân nặng, cơ thể yếu nằm lâu, khi đứng lên, máu theo trọng lượng dồn xuống phần dưới cơ thể, ở tĩnh mạch nội tạng, máu không lên được não.

- Chọc tháo ổ bụng quá nhanh và nhiều gây giãn quá mức các mạch máu nội tạng làm giảm khối lượng máu lưu thông, gây thiếu máu lên não.

#### **3.3.2. Sốc:**

##### **3.3.2.1. Định nghĩa:**

Sốc là một hội chứng suy tim mạch cấp tính. Dấu hiệu xác nhận sốc là có rối loạn vi tuần hoàn, do đó các cơ quan trọng yếu của cơ thể (não, tim) không được tưới máu đầy đủ.

Khác với truy mạch, sốc diễn biến không đột ngột, có một quá trình chia nhiều giai đoạn trong đó cơ thể có thể huy động các phản ứng bù.

##### **3.3.2.2. Phân loại sốc:**

- Có thể chia theo nguyên nhân: sốc chấn thương, sốc chảy máu, sốc bỏng, phản vệ, nhiễm khuẩn ...

- Thường phân loại sốc theo cơ chế bệnh sinh: sốc có giảm hay tăng huyết động: như lưu lượng tim, sức đề kháng ngoại vi, PaCO<sub>2</sub>, pH, PaO<sub>2</sub>....

##### **3.3.2.3. Cơ chế bệnh sinh của sốc:**

- Hiện tượng đầu tiên của sốc (nhiễm trùng, chấn thương, mất máu lớn, phản vệ, bỏng ...) là giảm khối lượng máu lưu thông (KLMLT). Trong sốc, nhiều lưới mao mạch lúc bình thường không được tưới máu, nay giãn rộng và một lượng máu lớn tập trung vào đó. Do đó giảm KLMLT là do rối loạn phân bố máu trong cơ thể.

Trong sốc nhiễm khuẩn, các độc tố có vai trò trong việc khởi phát sự giảm KLMLT. Các độc tố của vi khuẩn tạo ra độc tố phản vệ hay tác động trực tiếp gây co các tiểu động mạch nội tạng, da và co thắt hệ tiểu tĩnh mạch làm ứ đọng máu ở mao mạch, rối loạn máu về tĩnh mạch gây nên giảm KLMLT, và làm giảm huyết áp. Và lại giảm huyết áp còn do suy mạch cấp tính do liệt trung tâm vận mạch.

- Thiếu oxy trong tổ chức: Do KLMLT giảm nên lượng máu đến các cơ quan trọng yếu cũng ít đi. Lưu lượng tim giảm kết hợp với sự tăng sức đề kháng ngoại vi càng làm giảm máu tưới cho tổ chức.

### 3.3.3. Ngất

Là tình trạng bệnh lý trong đó người bệnh bị mất tri giác một cách đột ngột trong một thời gian ngắn nhưng thường tự hồi phục. Cơ chế do thiếu máu não đột ngột

- Khác với sốc: Sốc không tự hồi phục mà diễn ra qua các giai đoạn.

- Khác với hôn mê: Mất tri giác một cách từ từ kéo dài và không tự động hồi phục

Nguyên nhân:

- Do tim: Hưng phấn thần kinh phế vị làm tim đập chậm dần dần đến ngất

- Ngoài tim: Do đau đớn, sợ hãi, phản xạ niêm mạc mũi gây rối loạn trung tâm vận mạch. Hay do thay đổi tư thế đột ngột do trương lực mạch yếu.

## LUỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế, ưu nhược điểm của biện pháp tăng nhịp để thích nghi của tim?
2. Trình bày cơ chế, ưu nhược điểm của biện pháp giãn tim, phì đại tim?
3. Trình bày các biện pháp thích nghi của mạch?
4. Trình bày các nguyên nhân gây bệnh tăng huyết áp thường gặp?
5. Cơ chế tăng huyết áp do xơ vữa động mạch là gì?
6. Trình bày hậu quả của tăng huyết áp?
7. Huyết áp hạ gây ra những trạng thái lâm sàng thường gặp nào? Phân tích?

# BÀI 14

## SINH LÝ BỆNH TIÊU HÓA

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được cơ chế bệnh sinh và yếu tố nguy cơ của loét dạ dày-tá tràng
2. Trình bày được các rối loạn tiết dịch, co bóp và hấp thu tại ruột.
3. Giải thích được cơ chế bệnh sinh của tiêu chảy.
4. Phân tích được nguyên nhân và hậu quả của rối loạn hấp thu tại ruột

### NỘI DUNG

Bệnh lý của tiêu hóa có thể xảy ra bất cứ đoạn nào biểu hiện ở thay đổi cấu trúc và rối loạn chức năng: thường gặp và quan trọng nhất là những rối loạn tại dạ dày và tại ruột.

#### 1. Rối loạn tiết dịch trong bệnh sinh của loét dạ dày - tá tràng:

##### 1.1. Đại cương:

Theo Schwartz 1910 ngoài tác dụng tiêu hóa thức ăn, bản thân dịch vị còn có tác dụng phá hủy niêm mạc dạ dày- tá tràng nhưng tác dụng này bị các yếu tố bảo vệ chống lại làm mất hiệu lực do vậy bệnh dạ dày tá tràng không xuất hiện ở người bình thường.

Schwartz đề xuất quan niệm cho đến nay vẫn chưa được chứng minh là đúng: loét DD- TT là hậu quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và các yếu tố bảo vệ trong đó các yếu tố tấn công chiếm ưu thế.

**Cho đến nay người ta đã xác định được:**

Các yếu tố bảo vệ	Các yếu tố tấn công
Chất nhầy	Các acid
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Men pepsinogen
Sự tái tạo niêm mạc	

Chính vì vậy khi bệnh loét dạ dày tá tràng là do yếu tố tấn công trội hơn hay yếu tố bảo vệ giảm đi.

Gần đây người ta đã phát hiện ra vi khuẩn *Helicobacter pylori* là một tác nhân mạch mẽ hỗ trợ yếu tố tấn công và làm suy yếu yếu tố bảo vệ đưa đến loét.

##### 1.2. Các yếu tố bảo vệ:

\* **Lớp nhầy:** phủ trên bề mặt niêm mạc, nó tồn tại ở dưới dạng gel và mang tính chất kiềm, nó không thích hợp với sự phân hủy của pepsine, đồng thời không cho phép acid từ dịch vị khuếch tán sâu vào trong.

\* **Tế bào biểu mô niêm mạc:** tái sinh rất nhanh mỗi khi tổn thương, đồng thời sản xuất được một số ion bicarbonat để trung hòa với acid.

\* **Sự tưới máu phong phú:** mang đi các ion H<sup>+</sup> và hàn gắn các tổn thương.

\* **Prostaglandine:** được sản xuất tại chỗ. Prostaglandine có tác dụng khuếch đại

và điều phối các yếu tố bảo vệ nói trên, giúp quá trình tái tạo xảy ra lập tức.

**\* Sự tái tạo và hàn gắn:**

Những tổn thương do yếu tố tấn công gây ra cho niêm mạc dạ dày được hàn gắn tức khắc, kể cả khi nồng độ của acid  $H^+$  tăng lên gấp năm lần.

Khi các yếu tố bảo vệ nói trên tỏ ra bất cập, khiến tổn thương vượt quá lớp màng đáy của biểu mô tới lớp dưới niêm mạc thì sự tái tạo tức thời của biểu mô không được thực hiện. Quá trình sửa chữa diễn biến chậm lại, vì phải có các tế bào từ bên ngoài xâm nhập và tăng sinh ở vùng tổn thương để lấp chỗ. Vai trò phối hợp của Prostaglandine lúc này càng tỏ ra quan trọng. Ở đây, còn có vai trò của yếu tố tăng trưởng EGF. Nó được bài tiết trong nước bọt và tá tràng, có tác dụng giảm tiết acid, kích thích sự xâm nhập và tăng sinh tế bào ở vùng tổn thương.

**1.3. Các yếu tố tấn công:**

**\* Pepsinogen:** Trong loét pepsine tạo điều kiện cho ion  $H^+$  của acid khuếch tán sâu vào lớp gel để tiếp cận lớp biểu mô niêm mạc dạ dày. Một khi lớp nhầy bị phá vỡ và niêm mạc bị  $H^+$  làm tổn thương thì pepsin có điều kiện phối hợp làm nặng thêm các tổn thương tại ổ loét.

**\* Acid HCl:** người ta đã chứng minh được sự khuếch tán ngược của ion  $H^+$  từ lòng dạ dày thấm qua lớp gel vào tận cấu trúc dưới niêm mạc. Ion  $H^+$  có gây tổn thương hay không còn tùy thuộc vào nồng độ của ion  $H^+$  thấm vào và khả năng bảo vệ. Các cấu trúc tổn thương do ion  $H^+$  gây ra gồm: biểu mô niêm mạc, các neuron mạch máu, kết hợp với sự xâm nhiễm của các tế bào viêm để gây một chuỗi hậu quả như sau:

+ Giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (càng gây tăng acid).

+ Xâm nhập các thành phần máu càng gây nên tổn thương, tạo nên hỗn hợp peptid và acid amine gây kích thích tiết thêm acid HCl.

+ Hoạt hóa các tế bào viêm trực tiếp kích thích tế bào thành tiết thêm acid HCl.

**\* Xoắn khuẩn HP** (Helicobacter pylori - Helix: xoắn, bacter: khuẩn, pylori: sống ở hang môn vị): Khuẩn Hp là một loại xoắn khuẩn Gram âm, có từ 3-5 chiên mao. Hp còn có khả năng tiết ra men urease làm thủy phân urê thành  $CO_2$  và amôniac ( $NH_3$ ) tạo nên một lớp có tính kiềm bao bọc xung quanh vi khuẩn. Khi gặp môi trường không thuận lợi, vi khuẩn có thể biến đổi thành dạng hình cầu, tạm ngưng hoạt động và ngưng tiết men urease. Đến khi gặp điều kiện thích hợp, nó sẽ hoạt động trở lại. Đây là những đặc tính thích nghi khá độc đáo giúp vi khuẩn tồn tại được trong môi trường acid dạ dày và gây bệnh. Ngoài ra HP còn sản xuất ra catalase, protease, ngoại độc tố, các chất này gây bệnh cho niêm mạc dạ dày, làm tổn thương niêm mạc dạ dày, gây viêm dạ dày hoặc loét dạ dày tá tràng. Ở một số người nếu vi khuẩn ở trong dạ dày thời gian dài nhiều năm có thể gây ung thư dạ dày. Vi khuẩn HP còn tồn tại trong bọt răng, nước bọt. Do đó có thể lây từ người này qua người khác do ăn uống chung.

**1.4. Những tác nhân gây tăng acid và làm giảm khả năng bảo vệ bao gồm:**

Yếu tố di truyền, thuốc kháng viêm không steroid, thuốc lá, rượu, cà phê, acid mật, vi khuẩn Helicobacter pylori (H.P), stress

### 1.5. Rối loạn chức năng co bóp:

- Co bóp dạ dày có tác dụng nhào trộn và chuyển thức ăn xuống tá tràng trong đó.  
- Trương lực: giúp cho thành dạ dày áp sát vào nhau, giúp cho sức chứa của dạ dày thích ứng với thể tích thay đổi với lượng thức ăn đưa vào.

- Nhu động: là các cơn co chu kỳ tác dụng trộn và chuyển thức ăn

- Hai yếu tố làm co bóp dạ dày đó là: thần kinh phế vị và histamine.

+ **Giảm co bóp:** có thể xuất hiện ở tâm lý lo lắng, cản trở cơ học kéo dài, mất thăng bằng thần kinh thực vật, hậu quả là triệu chứng đầy hơi, tức bụng, khó tiêu nặng nhất là sa dạ dày khi cơ dạ dày bị liệt.

+ **Tăng co bóp:** có thể gặp; viêm dạ dày, tắc môn vị giai đoạn sớm, mất thăng bằng thần kinh thực vật, thức ăn có chất kích thích như rượu, cafe, thuốc lá, các gia vị... hoặc dùng các loại thuốc kích thích dạ dày như histamine. Hậu quả vách dạ dày áp chặt vào nhau gây tăng áp ở túi hơi và thức ăn bị đẩy nhanh xuống tá tràng.

## 2. Sinh lý bệnh chức năng ruột:

### 2.1. Rối loạn tiết dịch và co bóp tại ruột:

Chức năng quan trọng nhất của ruột là tiết dịch, co bóp và hấp thu.

#### 2.1.1. Rối loạn dịch mật:

Mỗi ngày gan tiết ra khoảng 500 ml mật, trong đó tác nhân tiêu hóa lipid là muối mật với các tính chất nhũ hóa mỡ hỗn hợp enzym lipase của dịch ruột. Giảm tiết dịch mật có thể lặp lại khi thiếu năng gan, tắc ống mật chủ, bệnh ở hồi tràng làm kém hấp thu muối mật.

Hậu quả có thể 60% mỡ không được hấp thu.

#### 2.1.2. Rối loạn về dịch tụy:

Tuyến tụy tiết ra enzym chủ lực tiêu hóa protid, glucid và ngoài ra còn tiết lipase tiêu hóa lipid. Suy chức năng tụy bao giờ cũng gây ra rối loạn tiêu hóa nặng.

\* **Thiếu năng tụy:** thường gặp trong viêm tụy mạn, gây rối loạn tiêu hóa và gây kích thích ruột, nếu kéo dài có thể gây ra suy dinh dưỡng. Có thể có những rối loạn do thiếu các insuline. Ngoài ra còn gặp sỏi và giun gây tắc bóng Vater hay ống Wirsung.

\* **Viêm tụy cấp:** đây là bệnh lý viêm hoại tử cấp diễn, gây đau đốn dữ dội, dẫn đến sốc nặng, tỉ lệ tử vong cao. Viêm tụy cấp thường xảy ra ở người béo sau một bữa ăn quá nhiều mỡ và protein. Các nhà nghiên cứu cho rằng tình trạng trên khiến lượng dịch tụy tiết ra nhiều làm tăng áp lực trong ống dẫn tụy gây ứ tắc, dịch tụy có điều kiện trộn lẫn với mật và do vậy các tiền enzym bị hoạt hóa làm tiêu hủy mô tụy. Enzym tụy do sự hoại tử còn thoát khỏi tụy ra ổ bụng gây tình trạng hủy hoại quanh tụy, giải phóng các chất gây rối loạn huyết động học tại chỗ và toàn thân dẫn đến sốc.

#### 2.1.3. Hội chứng tiêu chảy:

- Tiêu chảy cấp: nếu đại tiện nhiều lần liên tiếp trong một thời gian ngắn, khiến cơ thể mất nhiều nước theo phân.

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

\* **Nguyên nhân:**

- Tổn thương thực thể ở tế bào niêm mạc, viêm (do vi khuẩn, ký sinh vật, độc tố của chúng), do độc chất gây dị ứng ruột.

- Thiếu dịch và enzym tiêu hóa.

- U ruột

- Bệnh lý ở ruột viêm phúc mạc, viêm ruột thừa.

**\* Cơ chế bệnh sinh gây tiêu chảy:**

- *Cơ chế tăng tiết dịch:* cơ chế này hay gặp trong viêm ruột, nước từ niêm mạc ruột tiết ra có thể gặp hàng chục lần bình thường, nhất là do viêm cấp trong ngộ độc (độc tố vi khuẩn, tả, thức ăn ôi thiu..) gây mất nước cấp.

- *Cơ chế gây tăng co bóp:* làm thức ăn qua ruột nhanh khi chưa kịp tiêu hóa và hấp thu đầy đủ. Dấu hiệu đặc trưng là đầy bụng, phân sống. Cơ chế này cũng gặp trong viêm ruột, rối loạn vi khuẩn chí ở ruột.

- *Cơ chế giảm hấp thu:* khiến lượng nước thải theo phân tăng lên. Gặp trong viêm ruột khác nhau trong cắt đoạn ruột, hoặc rối loạn vi khuẩn trong những đoạn ruột khác nhau.

**\* Hậu quả:**

- Tiêu chảy cấp: biểu hiện bằng hai hội chứng: rối loạn huyết động (máu cô đặc và giảm khối lượng tuần hoàn và gây tụt huyết áp và tạo nên gánh nặng cho tim); nhiễm độc và nhiễm acid (do mất dự trữ kiềm theo phân, tế bào chuyển hóa yếm khí, đồng thời ngừng đào thải nước tiểu)

**2.1.4. Hội chứng ruột dễ kích thích:**

Là rối loạn chức năng mạn tính ở ruột mà không có tổn thương thực thể. Ở các nước nó chiếm gần nửa số trường hợp tới khám chuyên khoa tiêu hóa và đa số là nữ với các triệu chứng:

+ Cảm giác khó chịu vùng bụng (tái phát ít nhất sau 3 tháng), tạm giảm sau khi đại tiện.

+ Có ít nhất 2 trong 5 dấu hiệu sau: thay đổi số lần đại tiện trong ngày, phân không thành khuôn, thay đổi khi tổng phân, phân có nhầy nhớt, chướng bụng.

Bệnh nguyên và bệnh sinh chưa hoàn toàn sáng tỏ, kể cả giả thuyết trước đây cho rằng chế độ ăn không đủ chất xơ.

**2.1.5. Hội chứng tắc ruột:**

Đó là một đoạn ruột mất lưu thông, khiến phân trên dẫn to do ứ trệ thức ăn và chất dịch.

**\* Nguyên nhân:** tắc ruột cơ học và tắc ruột chức năng (liệt ruột do cường phó giao cảm).

**\* Hậu quả:** tùy theo vị trí cao hay thấp:

- Tắc ruột cao: biểu hiện nổi bật là mất nước do nôn.

- Tắc ruột ở tá tràng, nôn ra dịch ruột, dẫn đến mất nước kèm nhiễm acid.

- Tắc ở thấp: biểu hiện nhiễm độc sớm hơn và nặng hơn so với nhiễm độc mất nước thấy nhiễm độc nặng hơn.

**2.1.6. Táo bón:**

Đó là tình trạng khó hoặc không đại tiện được do khối phân trở nên rắn chắc, nằm lưu trong đại tràng lâu hơn bình thường. Thành phần chủ yếu là phân, chất xơ, nước và xác của vi khuẩn.

**\* Cơ chế và nguyên nhân:**

- Tác nghẽn cơ học ở đại tràng, ruột sigma, trực tràng, khiến phân nằm lâu trong trực tràng. Gặp trong trường hợp u, sẹo, co thắt kéo dài ở đại tràng và dưới đó.

- Giảm trương lực ở ruột già, do vậy giảm co bóp đẩy phân đi. Gặp ở những người béo, người già sống tĩnh lặng, những người do nghề nghiệp ngồi lâu tại chỗ.

- Thói quen nhịn đại tiện .

**\* Hậu quả:** bệnh nhân khắc phục táo bón bằng cố rặn đại tiện sẽ dẫn đến phồng tĩnh mạch ở hậu môn và trực tràng (gọi là trĩ). Có thể thiếu máu do mất máu, còn có thể nhiễm khuẩn tại chỗ hay toàn thân tiêu điểm từ các búi trĩ bị vỡ.

## **2.2. Rối loạn hấp thu:**

### **2.2.1. Đại cương:**

Hấp thu là chức năng quan trọng nhất của ruột và cũng là toàn bộ hệ tiêu hóa. Đó là mục đích cuối cùng của tiêu hóa nói chung. Để tiêu hóa tốt, cần có sự hoàn thành các chức năng khác như co bóp, tiết dịch. Các điều kiện để hấp thu:

- Thức ăn có thể được biến hóa thành dạng có thể hấp thu được; điều này phụ thuộc vào chất lượng tiêu hóa và thời gian tồn tại của thức ăn trong ruột non.

- Niêm mạc hấp thu phải toàn vẹn, đủ rộng và cấp máu đầy đủ.

- Tình trạng toàn thân liên quan đến tiêu hóa phải được đảm bảo.

### **2.2.2. Bệnh nguyên và bệnh sinh của rối loạn hấp thu tiêu hóa:**

Kém hấp thu chỉ đưa đến hậu quả rõ ràng nếu xảy ra trong một thời gian dài liên tục hoặc lặp đi lặp lại nhiều lần: có thể chia thành hai nhóm lớn sau đây:

#### **2.2.2.1. Nguyên nhân rối loạn hấp thu tại ống tiêu hoá:**

- Do nhiễm khuẩn: Do thiếu vệ sinh trong ăn uống, nhiễm ký sinh trùng: giun, sán, amip gây tiêu chảy dẫn đến giảm hấp thu.

- Giảm diện hấp thu: Bình thường diện tích ruột non khoảng 200m<sup>2</sup>, trong đó 1/3 đầu có vai trò chủ yếu là tiết dịch, 1/3 giữa có vai trò chủ yếu là tiêu hoá và 1/3 cuối có vai trò chủ yếu là hấp thu. Tuy nhiên, giảm diện tích ruột non ở bất cứ đoạn nào cũng dẫn đến giảm hấp thu vì ba chức năng trên liên quan đến nhau. Giảm diện tích hấp thu có thể gặp khi bị cắt bỏ một đoạn dài ruột non. Khi mất 1/3 diện tích trở lên sẽ gây giảm hấp thu.

- Do nhiễm các chất độc hoá chất như rượu, thuốc tẩy gây ức chế các men của tế bào niêm mạc ruột và làm cho khả năng tái sinh của niêm mạc ruột kém dẫn đến khả năng hấp thu của niêm mạc ruột giảm.

- Thiếu men tiêu hoá của tụy, gan, ruột dẫn đến thức ăn không được tiêu hoá hết, kích thích ruột tăng co bóp, tăng tiết dịch gây tiêu chảy kéo dài dẫn đến rối loạn hấp thu.

- Bệnh lý tại dạ dày: cắt đoạn dạ dày quá lớn, phần dạ dày còn lại quá nhỏ không tiết đủ dịch vị để tiêu hoá thức ăn hoặc do viêm teo niêm mạc dạ dày dẫn đến thức ăn

qua dạ dày không được tiêu hoá kỹ, thức ăn thô chuyển nhanh xuống ruột sẽ kích thích ruột tăng co bóp, tăng tiết dịch gây tiêu chảy kéo dài dẫn đến rối loạn hấp thu.

- Rối loạn tuần hoàn tại ruột: Quá trình hấp thu bình thường đòi hỏi tuần hoàn máu và bạch huyết phải lưu thông. Vì vậy tất cả các trường hợp tắc tuần hoàn tĩnh mạch cửa, tắc mạch bạch huyết đều dẫn đến giảm hấp thu.

2.2.2.2. Nguyên nhân rối loạn hấp thu ngoài ống tiêu hoá:

- Thiếu năng cận giáp: Canxi máu hạ gây tăng co bóp ruột dẫn đến tiêu chảy làm giảm hấp thu.

- Suy gan gây thiếu muối mật để hấp thu lipid, suy tụy làm giảm hấp thu vì thiếu enzym quan trọng tham gia vào quá trình tiêu hoá thức ăn.

2.2.3. *Hậu quả*: Rối loạn hấp thu dẫn đến giảm hấp thu protein, lipid, glucid, nước, điện giải và vitamin gây ra một loạt hậu quả do cơ thể thiếu dinh dưỡng, vitamin và yếu tố vi lượng.

Tuỳ thuộc thiếu chất gì mà triệu chứng bệnh lý được biểu hiện đặc trưng.

- Thiếu protein dẫn tới giảm protein huyết tương, gây nên:

+ Phù do giảm áp lực keo trong máu.

+ Rối loạn tổng hợp nội tiết, teo tinh hoàn buồng trứng.

+ Rối loạn tổng hợp men: Thiếu men tiêu hoá làm cho thức ăn không được tiêu hoá hết, kích thích nhu cầu động ruột dẫn đến ỉa lỏng giảm hấp thu.

- Thiếu vitamin:

+ Thiếu vitamin nhóm B gây thiếu máu ác tính (vitamin B12); viêm teo dây thần kinh (thiếu vitamin B1); viêm miệng (thiếu vitamin B2)...

+ Thiếu vitamin A: ảnh hưởng tới thị lực rối loạn tái tạo mô da và niêm mạc.

+ Thiếu vitamin C: Giảm sức đề kháng cơ thể, sức bền thành mạch kém dễ xuất huyết.

+ Thiếu vitamin D: giảm hấp thu  $Ca^{++}$  dẫn đến  $Ca^{++}$  máu hạ gây co giật và còi xương nếu ở trẻ em.

+ Thiếu vitamin E giảm hoạt động của cơ vân và hệ thần kinh. Gây sảy thai ở phụ nữ có thai do giảm progesteron.

+ Thiếu vitamin K: Giảm tổng hợp yếu tố đông máu ở gan dẫn đến xuất huyết.



## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh loét dạ dày - tá tràng?
2. Trình bày các biểu hiện rối loạn tiêu hóa khi thiếu dịch tụy, dịch ruột?
3. Vai trò của dịch mật trong tiêu hóa? Những biểu hiện chính và rối loạn tiêu hóa khi thiếu dịch mật?
4. Hãy kể các nguyên nhân gây tiêu chảy cấp?
5. Trình bày cơ chế bệnh sinh của tiêu chảy cấp?
6. Trình bày nguyên nhân và hậu quả của rối loạn hấp thu tại ruột?

# BÀI 15

## SINH LÝ BỆNH GAN MẬT

### MỤC TIÊU:

1. Giải thích được cơ chế chức phận chống độc của gan.
2. Trình bày được các rối loạn chuyển hóa do bệnh gan.
3. Trình bày được rối loạn chức phận cấu tạo và bài tiết mật của gan.
4. Trình bày được các mức độ rối loạn chức năng gan trong suy gan

### ĐẠI CƯƠNG

#### 1. Đại cương:

Gan là một cơ quan lớn nhất trong cơ thể, đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng và phức tạp. Gan đứng ở vị trí cửa ngõ, nối liền ống tiêu hóa với toàn bộ cơ thể, gan tích lũy và chuyển hóa hầu hết các chất được hấp thu ở ruột vào và cung cấp các chất cần thiết cho cơ thể.

Các chức năng của gan được thực hiện nhờ hai loại tế bào (tế bào nhu mô gan và tế bào Kuffer thuộc hệ thống liên võng nội mạc) và nhờ có một lượng máu qua gan rất lớn (mỗi phút gan nhận khoảng 1500ml máu).

#### 2. Nguyên nhân rối loạn chức năng gan

##### 2.1. Các yếu tố gây bệnh

###### 2.1.1. Các yếu tố bên ngoài

- Nhiễm khuẩn (virus, vi khuẩn, ký sinh trùng), độc tố tác động trực tiếp trên nhu mô gan và gián tiếp khi tình trạng nhiễm khuẩn gây suy sụp toàn thân trong đó có gan.

- Nhiễm ký sinh trùng: các loại KST có thể gây xơ gan bao gồm: ký sinh trùng sốt rét, sán lá gan.

- Nhiễm độc cấp tính: nhiễm chì, đồng, phospho, cacbon...

- Nhiễm độc mạn tính như rượu.

###### 2.1.2. Yếu tố bên trong:

- **Ú mật:** tổn thương gan do ứ mật có thể nguyên phát hay thứ phát diễn biến lâu ngày dẫn đến xơ gan.

- **Ú trệ tuần hoàn:** tắc tĩnh mạch trên gan do chèn ép từ bên ngoài của các khối u ác tính, áp xe gan do amip, ổ tụ máu...

- **Rối loạn chuyển hóa:** gan là kho dự trữ của nhiều chất đồng thời là nơi chuyển hóa của các chất diễn ra rất mạnh. Các phản ứng chuyển hóa ở gan nhờ hệ thống enzym nội bào. Rối loạn chức phận chuyển hóa ở gan có thể do thiếu hoặc thừa enzym hoặc các chất chuyển hóa.

## **2.2. Đường xâm nhập của các yếu tố gây bệnh**

### **2.2.1. Đường tĩnh mạch cửa**

Yếu tố gây bệnh từ ống tiêu hóa (vi khuẩn, chất độc từ thức ăn). Đây là đường chính và quan trọng nhất, ví dụ viêm gan do trực khuẩn coli, thoái hóa mỡ gan do ngộ độc phospho, rượu...

### **2.2.2. Đường ống dẫn mật**

Viêm ống dẫn mật do vi khuẩn dẫn đến rối loạn chức năng gan và xơ gan.

### **2.2.3. Đường tuần hoàn máu**

Các vi khuẩn và virus theo đường tuần hoàn máu tới gan như lao, nhiễm khuẩn huyết, viêm gan do virus, ngộ độc thuốc mê.

### **2.2.4. Theo đường bạch huyết**

Các yếu tố gây bệnh từ ống tiêu hóa theo đường bạch huyết tới gan như amíp gây túi mù ở gan.

## **3. Rối loạn chức năng của gan**

### **3.1. Rối loạn chuyển hóa do bệnh gan**

Mọi chức năng chuyển hóa đều được thực hiện bởi tế bào nhu mô, nhờ một hệ thống enzym phong phú có trong tế bào này.

#### **3.1.1. Rối loạn chuyển hóa protid**

- Giảm khả năng tổng hợp protid, mọi số bệnh gan gây giảm khả năng tổng hợp protid, trước nhất là albumine, globuline.

- Giảm tổng hợp các protid tham gia phản ứng gây đông máu, như các yếu tố II, VII, IX, X... các yếu tố gây chống chảy máu A, B, C, phức hợp prothrombine, fibrinogen. Do vậy bệnh nhân suy gan, dễ bị xuất huyết dưới da và gây chảy máu.

#### **3.1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid**

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

- Lượng mỡ dự trữ trong gan giảm nhanh do giảm hấp thu và giảm tân tạo mỡ từ protid và glucid.

- Mỡ lưu hành trong các thành phần của lipoproteine huyết tương cùng với các chất vận chuyển mỡ do tế bào gan tổng hợp và các cholesterol tự do và các este hóa cũng giảm.

- Giảm hấp thu các vitamine tan trong mỡ như: Vitamine A, D, E, K vì giảm hấp thu mỡ nói chung. Hậu quả của thiếu các vitamine này như bệnh khô mắt do thiếu vitamine A, chảy máu do thiếu vitamine K, còi xương do thiếu vitamine D.

#### **3.1.3. Rối loạn chuyển hóa glucid**

Giảm khả năng chuyển đường mới hấp thu từ ống tiêu hóa và đường glycogen dự trữ. Giảm khả năng dự trữ glycogen, người bệnh dễ bị hạ đường huyết sau bữa ăn.

#### **3.1.4. Rối loạn chuyển hóa nước muối**

Thể hiện rối loạn chuyển hóa muối nước trong suy gan là phù. Phù do giảm áp lực

keo, do tăng áp lực thủy tĩnh (trong trường hợp có tăng áp lực tĩnh mạch cửa) nước bị đẩy ra ngoài lòng mạch và giảm khả năng phân hủy một số hormone như ADH có tác dụng giữ nước, Aldosteron giữ muối và kéo theo giữ nước.

### 3.2. Rối loạn chức năng chống độc

Rối loạn chức năng chống độc của thể hiện:

+ Giảm phân hủy một số hormone: kích tố sinh dục, kích tố vỏ thượng thận, bệnh nhân suy gan có hiện tượng ứ muối và nước.

+ Giảm khả năng chuyển chất độc thành chất không độc hoặc kém độc bằng phương pháp hóa học.

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

Vàng da do tình trạng bệnh lý xảy ra khi sắc tố mật trong máu cao hơn bình thường và ngấm vào da và niêm mạc.

\* **Vàng da do nguyên nhân trước gan:**

- Là vàng da do tăng tan máu nên hemoglobine được chuyển thành bilirubine tự do quá nhiều.

- Nguyên nhân có thể là: nhiễm khuẩn, kí sinh trùng, nhiễm độc, do truyền nhầm nhóm máu.

\* **Vàng da do tổn thương gan:** nguyên nhân gây vàng da này do nhiễm độc, nhiễm vi

khuẩn (nhiễm khuẩn huyết, giang mai)

\* **Vàng da do nguyên nhân sau gan:** mật không xuống được ruột, vào máu gây vàng da, phân trắng, nước tiểu vàng.

**Nguyên nhân:** cơ học do sỏi, giun chui ống mật, u đầu tụy, hạch to chèn ép đường dẫn mật...

### 3.4. Rối loạn tuần hoàn và chức phận tạo máu

#### 3.4.1. Rối loạn tuần hoàn

##### 3.4.1.1. Ứ máu tại gan

Tất cả các nguyên nhân ứ máu tuần hoàn về tim phải, đều làm cho ứ máu ở gan, như suy tim phải, viêm ngoại tâm mạc co thắt, bệnh phổi mạn tính, tắc tĩnh mạch chủ dưới, tĩnh mạch gan do viêm hoặc do chèn ép đều làm rối loạn chức năng gan.

\* **Hậu quả:** tùy theo thời gian ứ mật. Đầu tiên gan có thể to, tình trạng gan lúc này gọi

là gan đàn xẹp. Khi máu ứ ở gan lâu ngày, gan sẽ bị thiếu oxy kéo dài dẫn tới hoại tử tế bào nhu mô gan quanh tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, tổ chức xơ phát triển dẫn tới hình thái bệnh lý gan hạt cau.

##### 3.4.1.2. Tăng áp lực tĩnh mạch cửa (hay gặp trong xơ gan)

Nguyên nhân gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa do huyết áp tĩnh mạch toàn thân tăng, do hệ thống tĩnh mạch cửa bị tắc ở một đoạn nào đó trước hoặc sau xoang, do xơ gan, do u chèn ép.

- **Hậu quả của tăng áp lực tĩnh mạch cửa:** Tổ chức xơ của gan dễ phát triển do trung tâm tiểu thùy thiếu dinh dưỡng, tuần hoàn bên ngoài gan phát triển gây nên:

+ Nôn ra máu do tăng áp lực vòng nối ở thực quản giữa tĩnh mạch vành vị của hệ thống cửa với tĩnh mạch đơn của hệ thống chủ, đổ về tĩnh mạch chủ trên.

+ Trĩ do tăng áp lực vòng nối trực tràng giữa tĩnh mạch trĩ trên của hệ thống cửa với tĩnh mạch trĩ giữa và dưới của hệ thống chủ đổ về tĩnh mạch chủ dưới.

+ Tuần hoàn bàng hệ do tăng áp lực vòng nối quanh rốn của hệ thống cửa với tĩnh mạch thượng vị, hạ vị của tĩnh mạch chủ dưới, biểu hiện lâm sàng là những chùm tĩnh mạch ngoằn ngoèo nổi dưới da bụng.

***Báng nước (tràn dịch ổ bụng hay còn gọi là cổ trướng) là kết quả phối hợp của nhiều rối loạn:***

- Do tăng áp lực thủy tĩnh của hệ thống tĩnh mạch cửa.

- Do tăng tính thấm của thành mạch vì tình trạng thiếu oxy và nhiễm độc mạn tính.

- Do giảm áp lực keo huyết tương (gan giảm chức năng tổng hợp protid).

- Do gan không phân hủy một số hormone giữ muối như aldosterone và giữ nước như ADH.

Báng nước trong xơ gan là báng nước nhiều nước, màu vàng chanh và hơi sánh. Báng nước có thể gây chèn ép các tạng trong ổ bụng, ảnh hưởng đến hoạt động cơ hoành gây khó thở.

#### ***3.4.2. Rối loạn chức phận trong cấu tạo máu***

Trong một số bệnh lý của gan thường có những biểu hiện thiếu máu do thiếu protein, sắt, vitamine. Chảy máu do thiếu các yếu tố đông máu và chống đông máu. Hội chứng chảy máu trong suy gan còn do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, giãn tĩnh mạch làm tăng tính thấm thành mạch và lách xơ.

### **4. Suy gan**

Suy gan là tình trạng bệnh lý trong đó gan không làm tròn các chức năng của nó và ảnh hưởng các hoạt động của các cơ quan khác. Biểu hiện lâm sàng và mức độ rối loạn các chức năng tùy thuộc vào suy gan cấp hoặc suy gan mạn tính.

#### ***4.1. Suy gan cấp***

Tùy theo thời gian xuất hiện của dấu hiệu suy gan sớm hay muộn, gan teo nhỏ kể từ khi có vàng da mà chia ra ba loại:

- Suy gan tối cấp nếu bệnh nhân diễn biến trong thời gian một tuần.

- Suy gan cấp nếu bệnh diễn biến trong thời gian ba tuần.

- Suy gan bán cấp nếu bệnh diễn biến trong vòng 2- 3 tháng.

##### ***4.1.1. Nguyên nhân***

Tất cả các nguyên nhân làm gan bị nhiễm độc nặng như phospho, thuốc mê hoặc nhiễm khuẩn nặng như viêm gan do virus.

##### ***4.1.2. Biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm***

Bệnh nhân có những dấu hiệu nặng ngay từ đầu, hình thành rất đầy đủ và nhanh tùy theo mức độ của xơ gan: dấu hiệu nôn và dấu hiệu thần kinh xuất hiện sớm, xuất huyết dưới da hoặc dạ dày...

- Xét nghiệm máu: glucose huyết giảm, cholesterol este hóa giảm nhiều, amoniac

tăng cao.

- Giải phẫu bệnh: nhu mô gan bị hoại tử toàn bộ hoặc kiểu mối gặm, hoặc hoại tử có cầu nối nhất là hoại tử vùng trung tâm tiểu thùy.

## **4.2. Suy gan mạn tính**

### **4.2.1. Nguyên nhân**

Suy gan mạn tính thường gặp ở những người bị bệnh gan kéo dài, nhu mô gan bị tổn thương làm ảnh hưởng đến chức năng gan.

### **4.2.2. Biểu hiện lâm sàng**

Thông qua các rối loạn chức năng sau đây:

- Rối loạn chức năng tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, chướng hơi, đầy bụng, ỉa lỏng..
- Rối loạn chức năng tuần hoàn: thiếu năng tim mạch do tăng lưu lượng tuần hoàn do ngộ độc cơ tim và các chất độc chung cho toàn cơ thể.
- Rối loạn chức năng thận: gây ra hội chứng gan thận có thiếu niệu, có urê máu cao...
- Rối loạn chức năng thần kinh: run tay, rối loạn trí nhớ hoặc nặng hơn là hôn mê.

## **4.3. Hôn mê gan**

Hôn mê là do suy gan bắt đầu từ những rối loạn thần kinh như run tay, phản xạ tăng, ý thức giảm sút, mơ màng, nói lắp bắp, co giật và cuối cùng là hôn mê.

Cơ chế có thể là do: tăng amoniac trong máu, hoặc tăng các dẫn truyền thần kinh giả.

## **LƯỢNG GIÁ**

1. Hãy kể các đường xâm nhập của các yếu tố gây bệnh vào gan?
2. Phân loại vàng da khi có rối loạn chuyển hóa sắc tố mật?
3. Hãy trình bày cơ chế gây cổ trướng trong xơ gan?
4. Hãy trình bày các xét nghiệm có giá trị để đánh giá rối loạn chuyển hóa glucid trong suy gan?
5. Hãy trình bày các xét nghiệm có giá trị để đánh giá rối loạn chuyển hóa protid trong suy gan?
6. Trình bày chức năng chống độc của gan, nghiệm pháp đánh giá?
7. Hãy trình bày cơ chế gây hôn mê gan trong suy gan?

# BÀI 16

## SINH LÝ BỆNH CHỨC NĂNG THẬN

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được nguyên nhân, cơ chế, của rối loạn chức năng cầu thận.
2. Trình bày được bệnh lý ở nước tiểu và máu rối khi rối loạn chức năng thận.
3. Giải thích được cơ chế suy thận cấp và suy thận mạn.
4. Trình bày được nguyên nhân, cơ chế, của rối loạn chức năng ống thận

### NỘI DUNG

#### 1. Đại cương về chức năng thận:

Thận có chức năng đào thải ra khỏi cơ thể nhiều chất để nồng độ của chúng khỏi tăng lên trong huyết tương (chức năng ngoại tiết). Đồng thời còn sản xuất ra một số hoạt chất đưa vào máu (chức năng nội tiết) duy trì số lượng hồng cầu và huyết áp.

##### 1.1. Chức năng nội tiết bao gồm:

- Tiết ra renin: có vai trò duy trì ổn định huyết áp.
- Tiết ra erythropoietin: có vai trò duy trì số lượng hồng cầu do kích thích sự phát triển và trưởng thành của hồng cầu trong tủy xương.

##### 1.2. Chức năng ngoại tiết:

- Lọc ở cầu thận để đào thải ra khỏi huyết tương.
- Các sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa chất trong cơ thể.
- Các chất độc nội sinh (bilirubine, kết hợp với acid, gây nhiễm toan) và một số chất độc ngoại sinh (đi vào bằng đường tiêu hóa hoặc đường máu).

##### 1.3. Bài tiết và tái hấp thu:

- Bài tiết một số chất, ngoài số lượng được đào thải bằng lọc, còn được bài tiết gấp năm lần ở ống thận.
- Tái hấp thu: để thu hồi và trả lại huyết tương nhiều chất cần thiết cho cơ thể trước đó bị thoát ra từ cầu thận do lẫn vào các chất đào thải.

#### 2. Các biểu hiện bệnh lý ở nước tiểu và máu

##### 2.1. Biểu hiện trong nước tiểu

###### 2.1.1. Thay đổi về số lượng nước tiểu

Số lượng nước tiểu trong 24 giờ của người bình thường rất thay đổi, có thể dao động trong khoảng 500ml - 2000ml, trung bình khoảng 1000ml - 1500ml. Điều này phụ thuộc vào lượng nước đào thải theo hơi thở hay theo mồ hôi tăng hoặc giảm, lượng nước tiểu chịu ảnh hưởng rõ rệt của:

- Chế độ ăn uống: nhiều hay ít nước.
- Thời tiết nóng hay lạnh.
- Lao động cơ bắp cường độ cao hay thấp.

\* *Đa niệu (đái nhiều)*: Khi số lượng nước tiểu > 2 lít/ngày.

- Cơ chế đa niệu do:

+ Tăng áp lực máu ở mao mạch cầu thận và lưu lượng máu đến thận làm quá trình lọc ở cầu thận tăng nên số lượng nước tiểu tăng. Gặp trong viêm cầu thận giai đoạn đầu (khi mới bị viêm có hiện tượng xung huyết do phản ứng viêm, chưa có tổn thương thực thể, máu đến cầu thận nhiều) tăng huyết áp giai đoạn đầu (áp lực máu ở mao mạch cầu thận cũng tăng).

+ Giảm tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và nước ở ống thận làm tăng số lượng nước tiểu. Gặp trong xơ thận (tổ chức xơ thận phát triển gây chèn ép các mạch máu làm ống thận giảm khả năng tái hấp thu), đái đường thận và đái đường tụy (tăng áp lực thẩm thấu nước tiểu làm kéo nước về ống thận và giảm tái hấp thu), đái nhạt do tuyến yên (giảm tiết ADH gây giảm tái hấp thu nước ở ống thận)...

- Nguyên nhân

+ Tại thận như:

*Xơ thận*: đa số gặp ở người già hoặc ở bệnh nhân viêm kẽ thận mạn tính, viêm bể thận mạn...

*Bệnh tiểu nhạt*: tế bào ống thận kém nhạy cảm với ADH.

+ Nguyên nhân ngoài thận như:

*Bệnh tiểu nhạt*: lượng ADH giảm sút do vùng dưới đồi và tuyến yên kém sản xuất. Có thể bài tiết 25 lít nước tiểu/ ngày do ống lượn xa hầu như không tái hấp thu nước.

*Đa niệu thẩm thấu*: do tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ống thận gây cản trở sự hấp thu nước. Có thể gặp trong bệnh tiểu đường, khi truyền dịch manitol hoặc khi sử dụng các thuốc lợi tiểu thẩm thấu.

\* *Thiểu niệu (đái ít)*: Khi số lượng nước tiểu dưới 0.4 lít/ngày mà không phải do nguyên nhân mất nước, cơ chế do:

- Do giảm quá trình lọc tại cầu thận (cơ thể hay gặp)

- Do tăng tái hấp thu ở ống thận.

Thiểu niệu gặp trong: viêm ống thận cấp, viêm cầu thận cấp, viêm thận mạn, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư...

- Nguyên nhân:

+ Trước thận: do mất máu, xơ vữa động mạch thận... dẫn tới giảm áp lực lọc và lưu lượng máu đến thận.

+ Tại thận: trong bệnh viêm cầu thận, có chế thiếu niệu do các cầu thận ứ đọng máu, cạn huyết tương tại chỗ để hình thành dịch lọc. Trong khi khả năng hấp thu trong ống thận hoàn toàn bình thường; trong viêm ống thận, tế bào ống sưng phù nề hoặc bong ra gây hẹp hoặc tắc ống thận khi đó lưu lượng qua thận rất kém.

+ Sau thận: có thể do sỏi, u có thể gây tắc đường tiết niệu.

\* *Vô niệu*: Là lượng nước tiểu dưới 100 ml/ 24h.

- Cơ chế:

+ Do tế bào ống thận bị tổn thương, huỷ hoại, rơi vào ống thận gây tắc ống thận (bệnh viêm ống thận cấp).



+ Do rối loạn tuần hoàn thận, làm máu không đến cầu thận để lọc nước tiểu (bệnh viêm cầu thận cấp hoặc hệ thống shunt ở thận mở...).

+ Do thông giữa thận và tuần hoàn làm nước tiểu được lọc sẽ hấp thu hoàn toàn về máu (bệnh viêm ống thận cấp).

- Nguyên nhân:

+ Trước thận (mất nước nặng).

+ Tại thận (viêm cầu thận cấp diễn, viêm ống thận nặng nề).

+ Nguyên nhân sau thận: tắc từ đài bể thận trở xuống.

### 2.1.2. Thay đổi về thành phần nước tiểu:

\* *Protein niệu*: Bình thường trong nước tiểu không có hoặc chỉ có một lượng nhỏ protein mà bằng các phương pháp thông thường không phát hiện được. Nhưng khi thận bị tổn thương sẽ xuất hiện protein trong nước tiểu.

Cơ chế của protein niệu:

- Do cầu thận tổn thương để lọt protein từ máu ra nước tiểu.

- Do ống thận giảm khả năng tái hấp thu protein từ nước tiểu về máu.

Gặp trong: Viêm cầu thận cấp, viêm thận mạn, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư... Sự xuất hiện protein niệu phụ thuộc vào mức độ tổn thương ở cầu thận. Giai đoạn đầu của bệnh, cầu thận tổn thương nhẹ, trong nước tiểu chỉ xuất hiện albumin khi cầu thận tổn thương nặng hơn thì nước tiểu sẽ xuất hiện cả globulin.

\* *Huyết niệu (đái máu – Hồng cầu niệu)*:

Bình thường hầu như không có tế bào máu trong nước tiểu. Khi có tổn thương tiết niệu sẽ xuất hiện huyết niệu. Huyết niệu có thể là vi thể hoặc đại thể.

Cơ chế của huyết niệu:

- Do tổn thương mạch máu đường tiết niệu nói chung, gặp trong sỏi thận, bàng quang, niệu quản: Chấn thương thận, đường tiết niệu, lao thận, viêm bàng quang ...

- Do tổn thương cầu thận để lọt hồng cầu từ máu ra nước tiểu, gặp trong viêm cầu thận cấp, viêm thận mạn, viêm thận kẽ...

\* *Trụ niệu*: Là do thành phần của nước tiểu bị đóng khuôn ở ống thận. Theo thành phần, người ta có thể phân trụ niệu thành 2 loại:

- Trụ không tế bào (trụ trong): Thành phần trụ chỉ có protein và lipid, gặp trong hội chứng thận hư.

- Trụ tế bào: Thành phần trụ có các tế bào đóng khuôn cùng protein như trụ hồng cầu, trụ hạt, trụ bạch cầu... Gặp trong viêm cầu thận cấp viêm thận mạn....

## 2.2. Biểu hiện ở máu

2.2.1. *Tăng urê máu*: urê là sản phẩm chuyển hoá của protein sau khi đã được khử độc tại gan, bình thường urê được chuyển đến thận để đào thải ra nước tiểu. Khi thận bị tổn thương, thận giảm khả năng đào thải urê từ máu ra nước tiểu làm tăng urê máu gây ra các biểu hiện chán ăn, mệt mỏi, lú lẫn. Tăng urê máu gặp trong hầu hết các bệnh về thận.

### 2.2.2. Nhiễm toan:

Khi thận bị tổn thương, thận sẽ giảm khả năng bài tiết  $H^+$  và không sản xuất được  $NH_3$  đào thải acid, đồng thời gian tái hấp thu  $HCO_3^-$  để tăng tái tạo dự trữ kiềm ( $NaHCO_3$ ) tham gia trung hoà acid gây nhiễm toan. Nhiễm toan gặp trong các bệnh thận nhất là bệnh thận mạn tính, suy thận.

#### 2.2.3. *Thiếu máu*: cơ chế do:

- Thiếu protein để tổng hợp Hb và tạo hồng cầu.
- Thận giảm tiết erythropoietin kích thích tuỷ xương sinh hồng cầu.
- Thận giảm đào thải các chất độc gây ứ các chất độc làm ức chế tuỷ xương.
- Máu bị loãng do giữ nước, muối và mất hồng cầu ra ngoài nước tiểu.

Gặp trong viêm cầu thận cấp thể đái máu, bệnh thận mạn tính, suy thận mạn.

### 3. Thay đổi về toàn thân

**3.1. Phù:** Phù trong các bệnh thận là phù toàn thân. Có thể chia thành 2 loại:

\* *Phù trong viêm thận*: Viêm cầu thận cấp, viêm thận mạn. viêm thận kẽ...

Cơ chế do:

Khi viêm thận có rối loạn tuần hoàn tại thận làm giảm lưu lượng trong máu đến cầu thận, giảm khả năng lọc của cầu thận gây giữ muối, nước trong máu và gian bào gây phù.

- Khi viêm thận có tổn thương mao mạch cầu thận, protein bị lọt từ máu ra nước tiểu cho nên giảm áp lực keo trong máu gây phù.

Trong viêm thận, cơ chế chính gây phù là do giữ muối và giữ nước. Vì vậy muốn giảm phù thì bệnh nhân phải ăn nhạt.

\* *Phù trong hội chứng thận hư*: cơ chế chủ yếu là do mất protein qua nước tiểu gây giảm protein máu (giảm áp lực keo máu) dẫn đến phù. Cho nên ăn nhiều protein sẽ có tác dụng giảm phù.

#### 3.2. *Tăng huyết áp*

Trong viêm thận, nhất là viêm thận mạn, suy thận mạn thường có biểu hiện tăng huyết áp (xem trong chương tuần hoàn).

### 4. Sinh lý bệnh cầu thận và ống thận

#### 4.1. *Viêm cầu thận cấp*

##### 4.1.1. *Nguyên nhân*:

Là hậu quả của rối loạn miễn dịch, hay gặp ở trẻ em do một nhiễm khuẩn kéo dài, do liên cầu tan huyết A gây nên. Sau vài ba tuần bị nhiễm khuẩn, lượng kháng thể xuất hiện đủ để hình thành phức hợp miễn dịch lưu hành lâu trong máu thì dễ bị biến chứng viêm cầu thận cấp. Cơ chế là do phức hợp miễn dịch bị đào thải và lắng đọng ở các lớp của màng lọc cầu thận.

##### 4.1.2. *Cơ chế bệnh sinh*:

Sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch gây ra một số hậu quả:

- Xác trong phức hợp miễn dịch hấp dẫn một số lớn bạch cầu tập trung tạo cầu thận làm nhiệm vụ thực bào và phóng thích các enzyme gây tiêu hủy.

- Phối hợp với bạch cầu là sự hoạt hóa bổ thể tại chỗ. Đó là hai tác dụng gây viêm

chủ yếu, mà đối tượng phá hủy là các lớp tế bào của màng lọc.

4.1.3. *Biểu hiện lâm sàng*: Bệnh nhân thường có vô niệu, tiểu máu, phù..

## 4.2. **Viêm cầu thận mạn**

4.2.1. *Nguyên nhân*:

- Viêm cầu thận cấp dẫn đến viêm cầu thận mạn.
- Bệnh về mạch thận.
- Bệnh tự miễn. - Bệnh hệ thống

4.2.2. *Bệnh sinh*:

Diễn biến chung sau khi phát triển, *cầu thận bị xơ hóa, mất dần cấu trúc*, do vậy toàn bộ nephron thoái hóa theo gồm ống thận và mao mạch quanh nó. Ban đầu chỉ có một số nephron thoái hóa không phục hồi.

## 4.3. **Viêm ống thận cấp**

Rất nhiều nguyên nhân cụ thể gây viêm ống thận và chỉ viêm cấp mà không có viêm mạn. Chung quy, các nguyên nhân đều thông qua một số cơ chế để gây tổn thương và hoại tử cho ống thận, trong đó có hai cơ chế quan trọng nhất:

- Thiếu máu, thiếu nuôi dưỡng.
- Một số độc chất có ái tính với enzyme hết sức phong phú ở tế bào ống thận, muối kim loại nặng, độc tính trong gan cóc, nhiễm khuẩn gram âm, một số thuốc...

## 5. **Suy thận**

Suy thận mạn là hậu quả của nhiều bệnh khác nhau, trong đó thận không thực hiện đầy đủ các chức năng của nó, trước hết là chức năng đào thải, biểu hiện bằng sự ứ đọng trong cơ thể các chất cặn bã và các chất thừa khác. Suy thận nếu kéo dài, còn biểu hiện bằng tăng huyết áp và thiếu máu.

### 5.1. **Suy thận cấp**

5.1.1. *Nguyên nhân trước thận*:

- Giảm thể tích máu.
- Giảm cung lượng tim.
- Do tụt huyết áp nặng và kéo dài.
- Do các bệnh hệ thống đưa đến.

5.1.2. *Nguyên nhân tại thận*:

- Do mạch lớn cầu thận: huyết khối động mạch thận, huyết khối tĩnh mạch thận, viêm mạch thận xơ vữa..

- Do cầu thận: viêm cầu thận cấp
- Viêm thận kẽ thận cấp diễn, dị ứng, thuốc (kháng sinh, lợi tiểu..).

5.1.3. *Nguyên nhân sau thận*: rất hiếm gặp.

5.1.4. *Cơ chế bệnh sinh*:

Tế bào ống thận tổn thương, thoái hóa và hoại tử đưa lại các hậu quả:

- Tế bào phồng to làm chít hẹp hoặc tắc ống thận
- Tế bào hoại tử, bong ra làm tắc ống thận và quan trọng nhất làm nước tiểu chảy trực tiếp vào máu đem theo chất đào thải.

- Sự ứ trệ cấp diễn nhiều sản phẩm độc như hợp chất của nito..
- Các chất có hoạt tính của viêm giải phóng vào trong máu.

### 5.2. Suy thận mạn

Chức năng thận giảm dần, diễn biến kéo dài, do số cầu thận giảm đi, tuy nhiên khi triệu chứng suy thận đã biểu lộ trên lâm sàng và trên xét nghiệm thì thời điểm đã có tới 70% số cầu thận bị xơ hóa và hoàn toàn không còn hoạt động chức năng.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các bệnh thận làm rối loạn chức năng lọc của cầu thận?
2. Khi nào gọi là đa niệu? Nguyên nhân thường gặp đa niệu là gì?
3. Khi nào gọi là thiếu niệu, vô niệu? Nguyên nhân thường gặp thiếu niệu và vô niệu?
4. Khi nào thì gọi là có protein niệu? Những bệnh thận nào gây ra protein niệu?
5. Trình bày cơ chế bệnh sinh gây ra các bệnh về thận?

## BÀI 17

# SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH LÃO HÓA

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được các đặc điểm cơ bản của cơ thể già.
2. Trình bày được những thay đổi cơ bản xảy ra ở các cơ quan, tế bào, phân tử trong quá trình lão hóa.
3. Phân tích được vai trò của gốc tự do với sự lão hóa.
4. Trình bày được các bệnh thường gặp ở cơ thể tuổi già.

### NỘI DUNG

#### 1. Đại cương

Hiện nay tuổi già đang được nhiều người quan tâm nghiên cứu vì tuổi thọ ngày càng cao, số người già ngày càng đông.

Việc phân chia già trẻ theo tuổi không phản ánh chính xác quá trình sinh học. Theo Tổ chức Y tế Thế giới thì sự sắp xếp các lứa tuổi như sau:

- 45 tuổi đến 59 tuổi: người trung niên
- 60 tuổi đến 74 tuổi: người có tuổi
- 75 tuổi đến 90 tuổi: người già
- 91 tuổi trở đi: người già sống lâu

Từ đầu thế kỷ cho đến nay, người ta chứng kiến sự tăng nhanh của tuổi thọ trung bình và của số người già ở tất cả các nước. Ở nước ta, tuy tỷ lệ người già so với dân số cả nước chưa cao như ở các nước Châu Âu, Châu Mỹ, do số trẻ em rất nhiều và tỷ lệ sinh đẻ vẫn còn cao, nhưng tuổi thọ cũng đã tăng nhiều và số người già ngày càng đông.

Tuổi già biểu hiện bằng hình thái bên ngoài như tóc bạc, mắt mờ, tai lãng, da đồi mồi, vv. Về mặt sinh học, tuổi già biểu hiện bằng hai đặc điểm sau:

*Suy giảm chức năng các cơ quan và tổ chức:* giảm khả năng bù trừ, giảm thích nghi với sự thay đổi của môi trường chung quanh, ví dụ: thích nghi với thời tiết nóng lạnh, tác động tâm lý.v.v.

*Tăng nhạy cảm với bệnh tật, tăng nguy cơ tử vong:* hầu hết cơ thể già mang một hoặc nhiều bệnh và có tỷ lệ tử vong cao nhất so với mọi giai đoạn phát triển trước đó.

Từ những đặc điểm trên, các khoa học nghiên cứu về tuổi già ra đời gồm:

- Lão học (gerontology): ngành sinh học nghiên cứu về cơ chế, quá trình tiến triển của lão hoá, các biện pháp chống lại lão hoá, cải thiện và kéo dài cuộc sống chất lượng ở tuổi già.

- Lão bệnh học (geriatrics): ngành y học nghiên cứu về các bệnh lý tuổi già. Thực tế rất khó phân biệt bệnh do già và bệnh dễ mắc phải ở người già.

## **2. Những kết quả cơ bản nghiên cứu lão học**

### **2.1. Tính chất của cơ thể già**

- Ngoài hai đặc điểm sinh học đã được nêu trên về tuổi già như giảm sút chức năng và khả năng mắc bệnh cũng như tỷ lệ tử vong tăng theo hàm số mũ, quá trình lão hoá còn có những tính chất phổ biến như: không đồng thời (heterochrone), không đồng vị (heterotope), không đồng tốc độ .

- Môi trường và ngoại cảnh có phần nào tham gia bên cạnh yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh. Khi điều tra về tuổi thọ của những cặp sinh đôi cùng trứng và khác trứng thì cả hai nhóm có sự khác biệt về tuổi thọ (ở mỗi cặp): chênh lệch tuổi thọ 5 năm ở các cặp sinh đôi cùng trứng so với chênh lệch 10 năm ở các cặp sinh đôi khác trứng.

### **2.2. Tốc độ già ở mỗi loài không giống nhau**

Các chỉ số thể hiện điều này :

- Chỉ số tuổi thọ tối đa (maximum life span-MLS) của mỗi loài khác nhau. Ngay trong loài có vú, có thể khác nhau đến 30 lần (người là 100 tuổi, trong khi loài gặm nhấm từ 2-4 năm). Muốn thay đổi MLS phải tác động vào gen.

- Chỉ số thời gian tỷ lệ chết tăng gấp đôi (mortality rate doubling time-MRDT). Ở người MRDT là 8, nghĩa là cứ sau 8 năm, tỷ lệ chết lại tăng gấp đôi.

- Chỉ số tỷ lệ chết ban đầu (initial mortality rate): Thời điểm mà tỷ lệ chết của một loài là thấp nhất. Ở đa số loài có vú, đó là thời điểm trước dậy thì, thời điểm này, các chức năng của từng cơ quan cũng như toàn cơ thể có sự thích ứng và bù đắp cao nhất.

- Chỉ số tuổi thọ trung bình: chủ yếu nói lên tác động điều kiện sống và ngoại cảnh.

## **3. Các thuyết giải thích sự lão hoá.**

Có nhiều cách giải thích sự lão hoá. Đầu thế kỷ 20 khi vi khuẩn được phát hiện và vi khuẩn được coi là nguyên nhân duy nhất của bệnh tật thì có giả thuyết cho rằng già là hậu quả của nhiều lần nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, các thuyết khoa học dựa vào những thành tựu mới nhất của các nghiên cứu sinh học và y học xuất hiện gần đây để giải thích sự lão hoá.

### **3.1. Các thuyết từng được ủng hộ**

#### **3.1.1. Thuyết thảm họa do sai sót (catastrophic error)**

Giả thuyết này do Orgel đề xướng năm 1963 dựa vào vai trò của tế bào. Khi diễn ra sự sao chép vào phiên bản DNA, RNA trong tế bào thì tần suất sai sót có thể xảy ra bao gồm sự thay đổi về điện thế, sự liên kết nhóm methyl vào RNA, sự kết hợp sai lầm ở các acid amin trong tổng hợp các protein, sản xuất các enzym kém đặc hiệu hay không hiệu quả trong các tổ chức. Tất cả sự thay đổi các cấu trúc của hệ thống sản xuất năng lượng có thể gián đoạn sản xuất năng lượng ATP và tiêu thụ oxy. Các sai sót lúc đầu có thể rất nhỏ nhưng sẽ dẫn đến thảm họa về sau: đó là sự lão hoá và cái chết.

#### **3.1.2. Thuyết cái giá của sự sống (Pearl, 1928)**

Dựa trên nhận xét về các động vật có vú nếu tầm vóc càng nhỏ thì chuyển hoá cơ bản càng mạnh và càng có tuổi thọ thấp. Từ đó suy luận mỗi cá thể của loài chỉ được sử dụng một lượng thức ăn phù hợp với trọng lượng cơ thể. Nếu phải chuyển hoá mạnh mẽ

(ăn nhiều) thì sẽ mau chóng tiêu thụ hết số thức ăn cho phép. Thực nghiệm trên chuột với những chế độ ăn khác nhau về calo, cho thấy khẩu phần ăn càng hạn chế calo (tuy nhiên vẫn bảo đảm nhu cầu tối thiểu của cơ thể) thì chuột càng sống lâu.

### 3.1.3. *Đột biến sinh dưỡng (somatic mutation)*

Thuyết đột biến sinh dưỡng dựa căn bản trên giả thuyết những tế bào sinh dưỡng thường xuyên chịu sự đột biến mặc dầu với tần suất rất thấp. Sự đột biến có thể tự nhiên hoặc do môi trường bên ngoài tác động, kích thích sự biến đổi chức năng và sau cùng là làm tổn thương cấu trúc tổ chức và cơ quan. Sự đột biến sinh dưỡng được xem như cơ chế căn bản của sự lão hoá, chúng xuất hiện ngẫu nhiên, tùy thuộc vào thời gian và vị trí, có lẽ xảy ra như nhau trong các đoạn gen. Thuyết thần kinh - nội tiết

Testosterone kích thích tổng hợp protein cơ, giảm giáng hoá và cải thiện tình trạng tái sử dụng các acid amin để duy trì sự cân bằng khối cơ ở người trẻ. Tuy nhiên, giả thuyết này không giải thích đầy đủ những thay đổi ở khối mỡ, số lượng nhân tế bào cơ, số lượng tế bào vệ tinh ở khối cơ người cao tuổi. Người ta cho rằng có lẽ testosterone khởi động những tế bào gốc đa năng thành những dòng tế bào cơ và ức chế sự biệt hoá của chúng để thành những tế bào mỡ.

Rối loạn về các tuyến nội tiết biểu hiện rõ nhất trong thời kỳ mãn kinh. Sự rối loạn xảy ra ở tuyến sinh dục, tuyến yên với rất nhiều hormon khác nhau (ACTH, TSH, FSH.v.v.) cho những bệnh cảnh khác nhau, gặp ở lứa tuổi già; nhưng không thể xem đó là nguồn gốc chung của sự già nua.

### 3.1.4. *Thuyết sai lầm của hệ miễn dịch (Makinodan, 1970)*

Nhiều nghiên cứu cho thấy sự thay đổi của hệ thống đáp ứng miễn dịch là nguyên nhân xuất hiện các bệnh lý ở tuổi già từ lứa tuổi 30 và có vai trò quyết định sự lão hoá. Tuyến ức teo đi ở lứa tuổi này nhưng sự lão hoá không luôn luôn kèm theo sự giảm tế bào lympho T cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Tuy nhiên thực nghiệm trên chuột cắt tuyến ức có vẻ như những điều kiện trên là liên quan với tuyến ức và tính chất tuyến ức: chuột xuất hiện bệnh lupus ban đỏ và già sớm, nếu ghép tuyến ức trở lại thì bệnh cải thiện.

Burnet đưa ra giả thuyết về sự xuất hiện bệnh tự miễn là do sự đột biến ở mức tế bào. Phân tử MHC kiểm soát sự tương tác giữa tế bào lympho B và T, tất cả những hiện tượng tăng hay kìm hãm đáp ứng miễn dịch được kiểm soát bởi cơ chế gen. Sự hiện diện của ung thư hay bệnh tự miễn chỉ là hậu quả của sự thay đổi nào đó của "sự báo thức tuyến ức" dẫn đến sai lạc gen làm suy giảm miễn dịch.

## 3.2. *Các thuyết còn tồn tại hiện nay*

### 3.2.1. *Thuyết các gốc tự do*

Thuyết gốc tự do được đề xuất từ năm 1965 do Harman và đang được quan tâm hiện nay.

\*. *Tác dụng của các gốc tự do*

Các gốc tự do là những phân tử rất không ổn định do mang điện tử tự do ở vòng ngoài do vậy chúng liên kết rất mạnh mẽ. Thuật ngữ các dạng oxy hoạt động (reactive oxygen specice) mô tả các gốc tự do có oxy như O<sub>2</sub>, -OH và các dẫn xuất oxy khác như

hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) và acid hypochloric ( $HOCl$ ). Chúng có khuynh hướng oxy hoá các phân tử chung quanh gây tổn thương không hồi phục, nhất là chức năng phosphoryl hoá. Khi tấn công vào tế bào, các gốc tự do có thể gây ra :

- Thoái hoá protein
- Peroxy hoá lipid dẫn đến phá huỷ màng lipid tế bào
- Tấn công vào DNA tách sợi kép DNA và dẫn đến đọc sai các cặp bazơ
- Tích lũy các phân tử LDL bị oxy hoá bởi các gốc tự do, bị thu hút bởi các đại thực bào, tạo nên các tế bào bọt (foam cell) dẫn đến xơ vữa động mạch.
- Sự tấn công của các gốc tự do có thể hoạt hoá một số enzym, ví dụ các enzym protein kinase.

\*. *Nguồn gốc các gốc tự do và các oxy hoạt động*: các gốc tự do có thể được sản xuất từ các nguồn sau đây:

- Phản ứng oxy hoá khử có oxy, xảy ra một phần như là của sự chuyển hoá bình thường
- Tế bào thực bào
- Hoạt động trong phản ứng viêm kiểm soát tạo thành  $HOCl$  và  $O_2^-$
- Đôi khi sinh ra do đáp ứng đối với sự tiếp xúc với bức xạ ion hoá, tia tử ngoại, các chất xenobiotic, thuốc, ô nhiễm môi trường, khói thuốc lá, quá tải oxy, luyện tập quá sức, thiếu máu cục bộ.

\*. *Các hệ thống chống oxy hoá của cơ thể*.

- Cơ chế phòng ngừa: có tác dụng ngăn cản sự hình thành các dạng oxy hoạt động mới, ví dụ ceruloplasmin (Cu), methllothionin (Cu), albumin (Cu), transferin (Fe), myoglobin (Fe).

- Có tác dụng thu dọn: có tác dụng loại bỏ các dạng oxy hoạt động vừa mới được hình thành, như vậy ngăn ngừa các phản ứng dây chuyền của các gốc tự do.

o Các enzym chống oxy hoá (antioxydant enzyme): superoxid dismutase (SOD), glutathion peroxidase (GPx), glutathion reductase (GR), catalase (CAT), và các metalloenzyme. Các enzym này có tác dụng thu dọn gốc tự do, xúc tác các phản ứng hoá học để biến gốc tự do thành không độc.

o Các phân tử khác: glutathion, vitamin C, vitamin E, bilirubin, acid uric, các carotenoid, và các flavonoid

- Các enzym sửa chữa: có tác dụng sửa chữa hay loại bỏ các phân tử bị tổn thương bởi các gốc tự do hay dạng oxy hoạt động. Các enzym này như các enzym sửa chữa DNA, methionin reductase

### 3.2.2. *Vai trò của các gốc tự do và sự lão hoá.*

Một số nghiên cứu đã cho thấy có sự liên quan giữa các phản ứng chuỗi của gốc tự do đến quá trình già. Sự sản sinh các gốc tự do có hoạt tính cao gây nên tổn thương ngẫu nhiên đối với DNA, RNA, enzym, protein, các acid béo không bão hoà, phospholipid màng. Các tổn thương này tích lũy dần, cuối cùng dẫn đến sự chết tế bào. Các phản ứng này có thể giảm đi bằng cách tăng cường các chất có khả năng chống oxy hoá trong thức ăn như các loại rau, hoa quả hoặc uống thêm các vitamin C, E,  $\beta$  caroten.



Da có những enzym chống lại sự oxy hoá tuy nhiên hoạt độ các Enzym này bị giảm do các stress oxy và tuổi già.

\*. *Thuyết về sự tích lũy của các sản phẩm thải (thuyết glycosyl hoá).*

Giả thuyết về ngẫu nhiên đã được đưa ra đầu tiên bởi Bjorksten. Nó dựa trên nhiều đại phân tử (protein và axit nhân) có thể mất dần dần các hoạt tính chuyển hoá do hiện diện các liên kết cộng hoá trị giữa phân tử này và phân tử kia. Sự tồn tại của giả thuyết về liên kết lưới (crossing link) đã tạo tiền đề cho những nghiên cứu trên tổ chức liên kết, có thể coi là mô hình nghiên cứu những biến đổi trong quá trình già. Chất protid cơ bản ở đây là collagen. Collagen phân bố dưới dạng sợi ở khắp cơ thể: gân, bì, xương.v.v., đa số collagen ở người già bị glycosyl hoá tỷ lệ tăng dần theo tuổi và giảm rõ rệt với chế độ ăn hạn chế calo. Sự gia tăng liên kết chéo theo với tuổi dẫn đến sự tương ứng các đại phân tử bị thoái hoá không trọn vẹn hay những sản phẩm tích lũy trong tế bào đóng góp vào nguyên nhân chính của sự lão hoá.

### 3.2.3. *Thuyết về di truyền học (thuyết tiến hoá và chọn lọc)*

Khởi đầu là Medawar và Haldane (1957), sau được nhiều người kế tục bổ sung, hoàn thiện và phát triển thành 2 quan niệm:

3.2.3.1. *Quá trình lão hoá có cơ chế nội sinh, thậm chí còn được chương trình hoá từ trước nhằm loại trừ các cơ chế đã hết sinh sản và thích nghi thay thế bởi thế hệ mới dễ dàng chịu sự chọn lọc tự nhiên, do đó tạo ra sự tiến hoá của loài.*

–Thí nghiệm của Hayflick và Morehead (1961)

Cơ quan động vật có xương sống gồm hai loại tế bào: (1) tế bào đổi mới được (còn gọi là tế bào liên gián phân), ví dụ như tế bào biểu mô; (2) tế bào không đổi mới được (còn gọi là tế bào hậu gián phân), ví dụ như tế bào thần kinh và cơ trơn. Như vậy, mọi vật có xương sống sau khi sinh ra có một số vốn nhất định về các tế bào hậu gián phân. Các tế bào này mất dần trong quá trình sinh vật tồn tại, không có gì thay thế được. Nhưng trước khi biến hẳn thì các tế bào này sẽ bị ứ đọng "chất cặn bã" như lipofusin.

Đối với tế bào liên gián phân, năm 1961 Hayflick và Morehead đã chứng minh là những tế bào song bội (diploide fibroblasts) ở người chỉ có khả năng tăng sinh hạn chế trong môi trường nuôi cấy. Chỉ có những tế bào bất thường có hơn 46 nhiễm sắc thể là có khả năng phân chia mãi mãi như kiểu tế bào ung thư. Ngoài ra, ông còn chứng minh sự nghịch biến giữa tuổi của vật cho và khả năng sống lâu của tế bào nuôi cấy. Mỗi năm sống của người cho tương ứng mất 0,2 lần nhân đôi tế bào. Khả năng phân chia của nguyên bào sợi giảm rõ rệt trong bệnh "lùn già" và hội chứng Werner phản ánh tình trạng già trước tuổi và đáng chú ý là xuất hiện những sự thay đổi thoái hoá trước trưởng thành, giảm đáng kể khả năng phân chia tế bào.

### 3.2.3.2. *Quan niệm cho rằng lão hoá có vai trò của môi trường ngoại cảnh.*

Nếu một cá thể không chết vì già, ắt chết do mọi nguyên cơ khác (tai biến lúc đẻ, do nhiễm khuẩn, thiếu thức ăn, cạnh tranh sinh tồn với loài khác.v.v.). Đến một thời điểm nào đó, số cá thể trong loài sẽ cân bằng và ổn định. Có nhiều gen có lợi cho cá thể lúc trẻ nhưng có hại khi về già như gen giúp tế bào phân triển mạnh (giúp cá thể mau lớn) sẽ

trở thành gen sinh ung thư: chúng được gọi là gen gây già do cơ hội, dù trước đây chúng có ích. Mặt khác, do đột biến sẽ xuất hiện các gen hoàn toàn bất lợi, vậy thì sự già và cái chết sẽ giúp cá thể tránh được sự bất lợi đó. Như vậy, quan điểm tiến hoá dự kiến trước quá trình lão hoá chỉ là một phần tiếp tục trong quy trình phát triển hữu cơ sinh vật: tiếp theo giai đoạn tạo phôi, dậy thì, trưởng thành. Nguy cơ chết tăng theo thời gian do hậu quả tất yếu của:

- Tồn tại sự chọn lọc cao đối với những gen mà tác dụng có lợi phát huy sớm; dù rằng về sau gen đó cũng trở thành có hại (gen "gây già" cơ hội).

- Giảm áp lực chọn lọc nhằm chống lại các gen có hại thể hiện vào giai đoạn muộn (gen "gây già" thật sự)

Nói cách khác, quan niệm thứ hai thì chính quá trình chọn lọc để tiến hoá đã tạo ra sự lão hoá, chứ không phải sự loại trừ cơ thể già giúp tiến hoá.

#### **4. Thay đổi trong quá trình lão hoá**

- Cơ thể già có thể thay đổi ở 4 mức: toàn thân, cơ quan, hệ thống, tế bào, và phân tử.

- Thoái triển chức năng đi song song với thoái triển chuyên hoá hoạt động của cơ thể, biểu hiện bằng sự giảm sút các kết quả sinh học. Nhưng tất cả các chức năng trong cơ thể không biến đổi giống nhau với tuổi tác. Thời gian bắt đầu thoái triển, tốc độ thoái triển của từng chức phận cũng khác nhau.

- Nhìn chung cơ quan thực hiện mau già hơn các hệ thống phối hợp chức năng, nhất là các hệ thống bảo đảm hằng định nội môi. Sự duy trì này ngày càng khó khăn. Ở người có tuổi, mỗi khi có gắng sức, stress, tăng gánh chức năng thì các hệ thống điều hoà phải mất thời gian dài mới đưa cơ thể trở lại ban đầu. Vì vậy, ở người có tuổi người ta sử dụng nghiệm pháp động thường chính xác hơn nghiệm pháp tĩnh.

##### **4.1. Thay đổi ở mức toàn thân**

- Ngoại hình: rất dễ phân biệt một cơ thể trẻ và một cơ thể già bằng cả một tập hợp dấu hiệu gồm cả dáng dấp, cử chỉ. v.v .

- Thể lực: giảm sút, kém chịu đựng, kém thích nghi trước hoàn cảnh không thuận lợi (nóng, lạnh, ồn, mất máu, chấn thương .v .v.)

- Dễ mắc bệnh, dễ tử vong.

- Tỷ lệ mỡ/cơ thể: cơ thể già thường có tăng tỉ lệ mỡ, hậu quả là nặng nề khi di chuyển (trong khi hệ cơ lại yếu đi), các hốc mỡ sẽ tồn tại lâu nhưng đến mức béo phì thì phải coi là " bệnh". Trong khi tỷ lệ nước ở cơ thể già lại giảm đi khiến các thuốc hoà tan trong nước mau bị đào thải.

##### **4.2. Mức cơ quan, hệ thống**

###### **4.2.1. Thần kinh và tâm thần**

Giảm số lượng tế bào thần kinh, trong khi đó mô đệm phát triển ở một số vùng đại não. Trong thân các neuron có sự tích tụ sắc tố lipofuchsin: chất được coi là đặc trưng của quá trình lão hoá. Giảm sản xuất chất dẫn truyền trung gian như acetylcholin, serotonin, dopamin, acid gamma aminobutyric hoặc hiện diện một số yếu tố sinh học khác như cortisol bất thường, gốc oxy tự do cũng có vai trò trong giảm trí nhớ của tuổi

già . Giảm tốc độ phản xạ do kém dẫn truyền vận động và giác quan do mất myelin ở sợi thần kinh.

Giảm sản xuất catecholamin khiến cơ thể già giảm khả năng hưng phấn, nhưng nếu tới mức trầm cảm thì coi là "bệnh". Giải phẫu bệnh học thấy tổn thương teo não, chứa nhiều sắc tố mỡ, giới hạn của từng lớp tế bào vỏ não kém, điển hình là trong tế bào vỏ não có những đám hạt tròn. Ngoài ra, có sự tăng sinh và loạn dưỡng các tế bào hình sao, tế bào thần kinh đệm. Giảm sản xuất dopamin khiến dáng đi cứng đờ nhưng đến mức run rẩy thì là bệnh Parkinson. Có sự suy yếu rõ rệt một số hoạt động thần kinh cao cấp như: giảm sút trí nhớ, giảm hiệu quả học tập và sáng tạo. Tuy nhiên vẫn giữ hầu như nguyên vẹn: vốn từ ngôn ngữ, tri thức tích lũy .

#### 4.2.2. Hệ nội tiết

Đa số chức năng thần kinh-nội tiết giảm theo tuổi già như tuyến giáp, tuyến yên, tuyến thượng thận, tinh hoàn và buồng trứng. Tác động của các tuyến nội tiết trực vùng dưới đồi-tuyến yên tham gia quá trình lão hoá. Tuyến thượng thận giảm mức cảm ứng với sự kích thích của vùng dưới đồi và tuyến yên, cũng như giảm sự liên hệ ngược từ nồng độ 17- OH-Cetosteroid. Điều này được sử dụng để cắt nghĩa sự kém chịu đựng stress ở cơ thể già, thậm chí có coi đây là một cơ chế gây già.

Thay đổi nồng độ nhiều loại hormon trong máu và giảm nhạy cảm ở cơ quan đích do các thụ thể cảm thụ với hormon cũng giảm số lượng (tế bào lympho, tế bào gan .v .v ). Rõ nhất là sự suy giảm tuyến sinh dục, mặc dù tuyến yên tiết nhiều hormon kích thích tuyến này.

Có nhiều rối loạn trong hoạt động tuyến tụy. Nhiều trường hợp có giảm cảm thụ với insulin, khiến tụy tăng tiết hormon này. Có thể thiếu năng tế bào beta nguyên phát (do quá trình già), hoặc thứ phát do thời gian dài tăng tiết. Từ đó, có những thay đổi chuyển hoá glucid, lipid ở người già (gầy, mập, tăng mỡ máu, xơ vữa. . .).

Tuyến ức liên tục giảm kích thước và chức năng ngay từ khi cơ thể còn trẻ, đến tuổi trung niên thì thoái hoá hẳn. Cấu trúc tuyến cũng có nhiều thay đổi, góp phần vào cơ chế suy giảm miễn dịch ở tuổi già.

#### 4.2.3. Hệ miễn dịch

##### 4.2.3.1. Kháng thể dịch thể

- Giảm nồng độ các kháng thể tự nhiên (kháng thể nhóm máu)
- Giảm đáp ứng tạo kháng thể với kháng nguyên lạ
- Tăng sản xuất tự kháng thể: gặp ở 10-15% người già, càng cao tuổi càng hay gặp (kháng thể chống hồng cầu bản thân, kháng thể anti- DNA, kháng thể anti- thyroglobulin, chống tế bào viêm dạ dày, yếu tố dạng thấp...). Cơ chế: Có thể do giảm hoạt động của tế bào lympho T ức chế.

##### 4.2.3.2. Đáp ứng miễn dịch tế bào

- Giảm phản ứng da: Tuberculin, DNCB (Dinitrochlorobenzene)
- Giảm phân bào với các chất kích thích thường dùng: phytohemagglutinin, concanavalin A )
- Giảm sản xuất Interleukin-2, đồng thời giảm cả số thụ thể ái tính cao với

Interleukin-2. Giảm sản xuất Interleukin-3, GM-CSF (Granulomonocyte-clony stimulating factor).

- Interleukin-4, Interleukin-5, Interleukin-6 thì bình thường hoặc tăng.
- Giảm hoạt tính và số lượng tế bào lympho TCD4 (giảm sản xuất kháng thể)

#### 4.2.4. Mô liên kết

Có thuyết cho rằng sự thay về lượng và chất của mô liên kết là đặc trưng của sự lão hoá. Giảm các glycoprotein, proteoglycan cấu trúc nền các sợi đàn hồi, trong khi đó lại tăng collagen. Các sợi collagen thay đổi cấu trúc, bị gắn nhóm glycosyl trở nên khó hoà tan, trở và có sự đảo lộn cấu trúc gọi là "collagen già", chính nó gây tình trạng xơ hoá (sclerose) các cơ quan, các mô. Hệ xương của người già cũng bị xơ, giảm lắng đọng can xi, có thể đưa đến thoái hóa khớp, loãng xương hay rỗng xương.

Có tác giả cho rằng mô liên kết còn có chức năng nuôi dưỡng (chứa mạch máu) và tái tạo. Sự biến chất của mô này ở tuổi già góp phần làm cơ quan nhận được ít máu và vết thương lâu lành.

#### 4.2.5. Các cơ quan khác

Các cơ quan khác như tuần hoàn có cung lượng và lưu lượng tim đều giảm. Nhưng quan trọng hơn là giảm thích nghi của tim: tim người trẻ có thể tăng năng suất 15-20 lần, tim người 65 tuổi chỉ 7-10 lần. Huyết áp tăng càng làm tim dễ bị quá tải. Phổi có xu hướng phát triển tổ chức xơ làm nhu mô phổi kém đàn hồi, tổ chức liên kết phát triển làm màng trao đổi ở phổi dày hơn, trong khi mật độ mao mạch quanh phế nang giảm xuống. Do vậy dung tích sống ở người từ 45-50 tuổi đã bắt đầu giảm rõ rệt. Thận kém cô đặc nước tiểu, nước tiểu tăng số lượng và giảm tỉ trọng, mặc dù máu qua cầu thận giảm rõ rệt. Urê máu có thể tăng ở người già, cùng với giảm hệ số thanh lọc.

### 4.3. Thay đổi ở mức tế bào

Cơ thể được cấu tạo từ nhiều loại tế bào, mỗi loại khác nhau về hình thái, chức năng (sự biệt hoá) và ở đây quan trọng là khác nhau về khả năng phân chia và thời hạn sống.

*Đặc điểm của tế bào cơ thể già:*

- Màng tế bào thay đổi thành phần lipid và protein theo tuổi già, nồng độ cholesterol tăng và thay đổi tỷ lệ phospholipid (mất phosphatidylcholine) làm thay đổi tính thấm và môi trường bên trong, chất oxy hoá dẫn đến tích lũy nội bào chất trở (lipofuscin). Giảm chuyển hoá năng lượng, giảm lượng kali nội bào, do đó giảm điện thế màng và làm giảm tính chịu kích thích, tính dẫn truyền, tính nhạy cảm, tính đáp ứng với các kích thích, và tính tương tác giữa các tế bào.

- Sự lão hoá của tế bào thể hiện bằng giảm số lượng và giảm khả năng phân bào, đặc biệt là sự kéo dài chu kỳ phân bào của chúng:

- Chậm chậm bước vào chu kỳ tế bào ở G<sub>0</sub> -1
- Chậm chuyển từ giai đoạn tiền tổng hợp DNA sang tổng hợp (G<sub>1</sub>-S).
- Chậm tổng hợp DNA và chuyển sang giai đoạn phân bào (G<sub>2</sub> -M).

**Lưu ý:** *M (mitosis): Hoạt động phân chia tế bào hay nhân đôi tế bào*

*G1 (gap): Có sự tích lũy vật chất nội bào và năng lượng, kết thúc ở điểm tới hạn R (restriction) vài giờ trước khi chuyển từ G1 sang S.*

*S (synthesis): Giai đoạn tổng hợp DNA, lượng DNA tăng từ 23 đôi thành 46 đôi*

*G2: Quy trình được hoàn tất và chuẩn bị sang pha sau*

*M (mitosis): Mỗi cặp kép nhiễm sắc thể chia đôi, đi về 2 cực tạo thành 2 tế bào con y hệt tế bào mẹ.*

*G0: Sau khi phân đôi 2 tế bào con có thể tiếp tục chu trình ấy hoặc đi vào thời kỳ nghỉ*

- Khi cây ghép tế bào gốc từ cơ thể già sang cơ thể trẻ thì tế bào này hoạt động mạnh lên, phục hồi rõ rệt chức năng phân chia của mình. Ngược lại, cây tế bào gốc từ cơ thể trẻ sang cơ thể già, tế bào trẻ giảm sức hoạt động rõ rệt. Như vậy, vai trò môi trường cũng quan trọng như vai trò nguồn gốc tế bào.

#### **4.4. Thay đổi ở mức phân tử**

Quá trình lão hoá kéo theo sự tích lũy các loại phân tử chỉ gặp ở tuổi trẻ trong các tình trạng bệnh lý, ví dụ: chất lipofuscin trong nhiều loại tế bào, hoặc chất hemosiderin trong đại thực bào hệ liên võng, chất dạng tinh bột (amyloid) ở hầu hết tế bào người già trên 80 tuổi. Ba cơ quan nhiễm tinh bột là não, tim và tụy thường gặp. Các phân tử collagen trở nên xơ cứng, kém hoà tan, dễ bị co do nhiệt, đảo lộn cấu trúc và đường hoá. Tích lũy nhiều enzym không đặc hiệu không còn hoạt động, nhưng đáng chú ý nhất là những biến đổi trong DNA và RNA. DNA gắn chặt hơn với histon và kim loại, dễ bị phân đoạn, nhiều nhiễm sắc thể có cấu tạo sai lệch. Giảm hoạt tính các enzym chịu trách nhiệm phục hồi những tổn thương của DNA.

#### **5. Tuổi già và bệnh tật**

Như trên đã trình bày, già làm giảm chức năng mọi cơ quan, do đó hạn chế khả năng thích ứng và phục hồi, dễ đưa đến rối loạn cân bằng nội môi. Đó là tiền đề cho bệnh tật xuất hiện. Có thể là bệnh nhẹ từ tuổi trẻ nay phát triển mạnh ở cơ thể già, cũng có thể là bệnh mới, tương đối đặc trưng cho người già. Có thể coi bệnh người già là bệnh phát sinh do tuổi (tuổi trẻ ít mắc), bắt nguồn từ sự thay đổi tế bào, cơ quan, hệ thống trong quá trình lão hoá, đưa đến tình trạng kém bảo vệ (giảm phục hồi, tái tạo, phi đại, giảm viêm sốt, giảm đáp ứng với hormon, chất trung gian, dễ tổn thương do stress...). Do vậy tỉ lệ tử vong tăng; tăng gấp đôi sau mỗi 8 năm. Diễn biến bệnh không điển hình, dễ bất ngờ.

Bệnh đặc trưng cho tuổi già thường gặp: ung thư, tim mạch, tiểu đường, loãng xương, tự miễn... Cứ mỗi thập niên tuổi, tỷ lệ chết do tim mạch lại tăng gấp 2-3 lần. Với ung thư, nhiễm khuẩn cũng tương tự. Bệnh tim mạch và u làm giảm thọ 10-12 năm.

Thống kê ở Việt Nam cho thấy người già trên 65 tuổi có mang 1-2 bệnh mạn tính khác. Các bệnh này hoặc mới mắc hoặc mắc từ trẻ nay nặng lên. Trên thực tế, số người chết thuần túy do già là rất hiếm.

## **LƯỢNG GIÁ**

1. Hãy trình bày các đặc điểm cơ bản ở cơ thể người già?
2. Trình bày cơ chế làm giảm khả năng thích nghi, dễ cảm nhiễm của cơ thể già?
3. Hãy kể những biểu hiện của cơ thể già?
4. Hãy trình bày các yếu tố tác động đến tuổi thọ?
5. Hãy trình bày những thay đổi ở mức cơ quan của cơ thể người già?
6. Hãy kể một số bệnh ít gặp ở tuổi trẻ nhưng lại gặp ở người già? Tại sao?
7. Hãy kể một số bệnh làm cho cơ thể già đi rất sớm?

# BÀI 18

## ĐẠI CƯƠNG VỀ MIỄN DỊCH HỌC CƠ BẢN

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được các biện pháp đề kháng của cơ thể.
2. Trình bày được đặc tính của kháng nguyên, kháng thể.
3. Phân tích được ý nghĩa của phản ứng kết hợp kháng nguyên – kháng thể.
4. Trình bày được vai trò của bộ thể trong đáp ứng miễn dịch.

### NỘI DUNG

Tên gọi tiếng Anh "Immunity" (tính miễn dịch) có nguồn gốc từ tiếng Latinh "immunitas" có nghĩa là miễn trừ sự cáo buộc pháp luật dành cho các nghị sĩ quốc hội trong thời gian đương chức.

Chức năng sinh lý của hệ thống miễn dịch là bảo vệ một cơ thể chống lại các vi sinh vật gây bệnh xâm nhập vào cơ thể đó. Tuy nhiên, những chất lạ không gây bệnh xâm nhập vào cơ thể cũng gây ra đáp ứng miễn dịch. Hơn nữa, cơ chế bảo vệ bình thường còn có khi gây ra một số thương tổn cho cơ thể. Do đó, người ta đã đưa ra một định nghĩa bao hàm hơn đối với tính miễn dịch là phản ứng đối với các chất lạ, bao gồm cả vi khuẩn và các đại phân tử như protein, các polysaccharide, không kể phản ứng đó là sinh lý hay bệnh lý. Miễn dịch học là môn học nghiên cứu tính miễn dịch với nghĩa rộng này đối với các hoạt động phân tử và tế bào xảy ra sau khi các vi sinh vật và đại phân tử xâm nhập vào cơ thể.

#### 1. Các biện pháp đề kháng của cơ thể

Đứng trước sự tấn công của các yếu tố gây bệnh, cơ thể sinh vật có một loạt các biện pháp đề kháng đặc hiệu hoặc không đặc hiệu.

##### 1.1. Đề kháng không đặc hiệu

Các biện pháp đề kháng không đặc hiệu là những biện pháp đề kháng có tác dụng với nhiều yếu tố gây bệnh, đó là:

- Hàng rào ngăn cách giữa cơ thể với môi trường bên ngoài: da, niêm mạc, dịch tiết (mồ hôi, dịch nhày)
- Các tế bào chuyên trách bên trong cơ thể: tế bào lympho, đại thực bào.
- Các protid đặc biệt gọi là các kháng thể không đặc hiệu (leukin, propeccidin, lyzin trong nước bọt...)

##### 1.2. Đề kháng đặc hiệu

Các biện pháp đề kháng đặc hiệu là những biện pháp đề kháng chỉ có tác dụng với một số yếu tố gây bệnh nhất định. Bao gồm:

- Những protid do cơ thể tổng hợp sẵn, gọi là *kháng thể tự nhiên*. ví dụ như kháng thể chống nhóm máu.

- Những protid do cơ thể tổng hợp dưới tác dụng của kháng nguyên gọi là kháng thể miễn dịch.

- Khi kháng nguyên và kháng thể tương ứng gặp nhau thì có sự kết hợp kháng nguyên và kháng thể, làm cho kháng nguyên mất khả năng gây bệnh.

## **2. Kháng nguyên (KN)**

### **2.1. Định nghĩa**

Kháng nguyên là chất có khả năng làm cho cơ thể sinh vật chống lại nó bằng cách sinh ra kháng thể đặc hiệu, tính đặc hiệu có nghĩa là kháng nguyên nào sinh ra kháng thể ấy và kháng thể nào chỉ kết hợp với kháng nguyên ấy.

### **2.2. Đặc tính của kháng nguyên**

Một chất có thể là kháng nguyên với cơ thể này nhưng lại là không là kháng nguyên với cơ thể khác vì quá trình sinh kháng thể còn phụ thuộc vào tính phản ứng của cơ thể sinh vật (ví dụ: tôm, cua, phấn hoa...) nhưng đã là kháng nguyên phải có những đặc tính chung như:

- Tính “lạ” của kháng nguyên: kháng nguyên của một loài càng xa loài sinh vật nhận thì khả năng sinh kháng thể càng mạnh, ví dụ, lấy huyết thanh người tiêm cho thỏ thì mạnh hơn lấy huyết thanh dê tiêm cho thỏ.

Kháng nguyên khác loài gọi là dị kháng nguyên, kháng nguyên cùng loài gọi là đồng kháng nguyên. Trong cùng một loài còn phân biệt kháng nguyên đồng gen và kháng nguyên dị gen (có ở những sinh vật sinh đôi cùng rau).

- Có phân tử lượng cao: trọng lượng phân tử càng cao thì tính kháng nguyên càng mạnh, ngoài ra tính kháng nguyên còn phụ thuộc vào cấu trúc hoá học của nó.

- Có các nhóm quyết định: tính đặc hiệu của kháng nguyên là do cấu trúc bề mặt của nó quyết định, các nhóm hoá chức đó tạo thành “nhóm quyết định” chi phối cơ quan sinh kháng thể, tạo ra kháng thể đặc hiệu ăn khớp với kháng nguyên đó.

- Kháng nguyên phải là những chất mà cơ thể tiêu được nhưng phải tồn tại lâu trong cơ thể (tuần, tháng, năm) dưới dạng các “siêu kháng nguyên” là những khuôn mẫu truyền tin cho những tế bào có thẩm quyền miễn dịch tạo ra kháng thể đặc hiệu. Đây là đặc tính quan trọng nhất.

### **2.3. Số phận của kháng nguyên**

Kháng nguyên đưa vào bằng bất cứ đường nào thì đầu tiên cũng xuất hiện trong máu rồi đi đến một số tế bào, trong máu sự có mặt của kháng nguyên qua 4 giai đoạn.

- Kháng nguyên hoà tan trong máu (từ 10 đến 15 phút)

- Kháng nguyên khuếch tán ra khoảng gian bào.

- Kháng nguyên giáng hoá từ từ.

- Kháng nguyên đột nhiên biến mất vì kháng thể bắt đầu xuất hiện.

Sau giai đoạn 2, kháng nguyên ở tổ chức liên võng nội mạc trong những hạch gần đường xâm nhập của kháng nguyên nhất, rồi đến các nơi khác. Như vậy, kháng nguyên đã được tế bào của tổ chức này ăn đi, nó tồn tại trong tế bào này khá lâu, có thể hàng tuần, hàng tháng hoặc hàng năm dưới dạng “siêu kháng nguyên”. Những đại thực



bào này truyền thông tin cho tế bào lympho (tế bào có thẩm quyền miễn dịch) để sản xuất kháng thể theo khuôn đó.

#### 2.4. Những yếu tố ảnh hưởng tới tính sinh kháng thể của kháng nguyên

Những yếu tố ảnh hưởng tới tính sinh kháng thể của kháng nguyên:

Không kể tính phản ứng của vật chủ, có 3 yếu tố ảnh hưởng tới tính sinh kháng thể của kháng nguyên:

- Liều lượng: Trong tiêm chủng, người ta thấy tiêm liều nhỏ nhiều lần tốt hơn là tiêm liều lớn một lần, nếu đưa liều quá nhỏ hoặc quá lớn thì không sinh được kháng thể, gọi là tê liệt miễn dịch hay dung thứ miễn dịch.

- Đường vào của kháng nguyên: Có những kháng nguyên có thể đưa vào cơ thể bằng nhiều đường khác nhau vẫn kích thích cơ thể sinh kháng thể, có những kháng nguyên chỉ kích thích cơ thể sinh kháng thể khi đưa vào bằng một đường nhất định.

- Vai trò của tá chất: Tính kháng nguyên của một chất có thể được tăng cường khi kết hợp với nó một tá chất, tá chất làm cho kháng nguyên vào máu chậm hơn (ví dụ: paraffin).

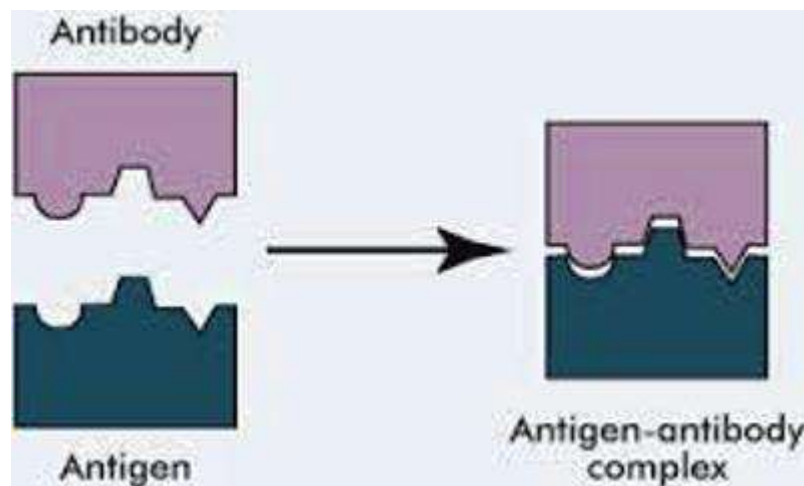
### 3. Kháng thể và đáp ứng miễn dịch

#### 3.1. Kháng thể (K.T)

\* **Định nghĩa:** Kháng thể là những protein được cơ thể sinh ra khi có sự kích thích của kháng nguyên.

\* Đặc tính của kháng thể: Có 2 đặc tính:

- Kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng theo kiểu chìa khóa - ổ khóa:



Hình 19.1. Sự kết hợp đặc hiệu kháng nguyên (antigen) và kháng thể (antibody)

- Ứng dụng: Tiêm phòng: Điều trị bằng huyết thanh.

- Có tính kháng nguyên: kháng thể đã được sinh ra ở cơ thể thứ nhất, khi tiêm vào cơ thể thứ hai thì kích thích cơ thể thứ hai sinh ra kháng thể chống lại nó.

- Ứng dụng: Sản xuất kháng thể chống kháng thể.

Có 2 loại kháng thể được sinh ra nhờ 2 cách đáp ứng miễn dịch:

### **3.2. Kháng thể dịch thể- đáp ứng miễn dịch dịch thể**

- Có một số loại kháng nguyên khi vào cơ thể kích thích cơ thể sản xuất kháng thể dịch thể.

- Sự sản xuất kháng thể dịch thể:

Dưới sự kích thích của siêu kháng nguyên ngay sau khi tiếp xúc lần đầu tiên, lympho trẻ hóa trở thành tương bào, có khả năng sinh ra kháng thể. Kháng thể này hoà tan trong huyết thanh, gọi là kháng thể dịch thể. Đó là những protein huyết thanh thuộc loại  $\gamma$ globulin (1 gam = 1 mmunoglobulin). Kháng thể dịch thể gồm có 5 loại: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. Riêng IgE sau khi được sinh ra chúng hoà tan trong máu và nhanh chóng tìm đến gắn trên bề mặt tế bào mast (dưỡng bào) và bạch cầu ái kiềm, còn gọi là kháng thể ái tế bào.

### **3.3. KT tế bào- đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào**

Đối với một số kháng nguyên thường là kháng nguyên tổ chức hay một số vi khuẩn (trực khuẩn kock), cơ thể có đáp ứng miễn dịch bằng cách sinh ra kháng thể tế bào.

Lympho T là những tế bào có thẩm quyền miễn dịch vì dưới tác dụng của một số “siêu kháng nguyên” chúng có khả năng sinh ra kháng thể đặc hiệu, kháng thể này gắn ngay trên bề mặt tế bào sinh ra nó cùng với tế bào đó kết hợp với kháng nguyên nên kháng thể tế bào còn gọi là kháng thể cố định

### **3.4. Những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp kháng thể**

Ngoài những yếu tố thuộc về kháng nguyên kể trên (liều lượng, đường vào, tá chất), còn có những yếu tố sau đây ảnh hưởng tới việc sinh tổng hợp kháng thể.

- Phản ứng thứ phát (hồi tưởng hay nhớ): tiêm nhắc lại kháng nguyên nhiều lần thì tỷ lệ kháng thể tăng nhanh và nhiều.

- Mẫn cảm với nhiều kháng nguyên: Nếu tiêm nhiều kháng nguyên đồng thời thì nhiều loại kháng thể tương ứng cũng đồng thời được tạo ra với mức độ ngang bằng hoặc nhiều hơn khi tiêm kháng nguyên từng loại.

- Dinh dưỡng và thần kinh nội tiết: Sự tổng hợp protid nói chung và kháng thể nói riêng, bị giảm sút khi thiếu protid trong thực nghiệm, thiếu vitamin B và C cũng giảm sinh kháng thể.

- Phản ứng tính của con vật quyết định sự hình thành kháng thể nhiều hay ít, nhanh hay chậm, mạnh hay yếu. Nói đến phản ứng tính có nghĩa là nói đến thần kinh, nội tiết, di truyền...

- Những yếu tố bên ngoài: Những thuốc chống ung thư như thuốc chống phân bào, tia phóng xạ... đều ức chế miễn dịch, giảm tổng hợp kháng thể.

## **4. Bỏ thể (C)**

- Bỏ thể là 1 hệ thống gồm khoảng 20 protein nằm trong huyết tương tươi của động vật.

- Do đại thực bào và bạch cầu đơn nhân sinh ra theo nhu cầu tại chỗ.

Bình thường hệ thống bỏ thể không hoạt động, khi có tế bào mang kháng nguyên tham gia phản ứng kháng nguyên- kháng thể thì hệ thống bỏ thể được hoạt hoá, chất nó

lôi kéo chất kia tham gia hoạt động. Sản phẩm cuối cùng của hệ thống bổ thể có tác dụng làm vỡ màng tế bào mang kháng nguyên.

### **5. Phản ứng kết hợp kháng nguyên – kháng thể (KN-KT)**

Kháng nguyên và kháng thể kết hợp bổ cứu cho nhau theo kiểu gài và ổ nhờ các lực liên kết lý hoá chặt chẽ (lực hút tĩnh điện, lực liên kết hydro, lực liên kết kỵ nước, lực hấp dẫn phân tử vandervan), nhờ cấu trúc bề mặt của kháng nguyên và kháng thể phù hợp với nhau, bổ cứu cho nhau theo kiểu gài với ổ. Đôi khi có phản ứng chéo do có những kháng nguyên có cấu trúc bề mặt giống nhau.

Phản ứng kháng nguyên- kháng thể có nhiều mức độ thể hiện khác nhau. Đây là một phản ứng bảo vệ với các lý do sau:

- Qua phản ứng này, kháng nguyên mất các tính chất lý hoá và sinh vật học của nó, vì thế con người chủ động sản xuất ra kháng thể để phòng ngừa và chữa bệnh bằng vacxin, huyết thanh.

- Mặt khác, phản ứng bày giải phóng ra các hoá chất trung gian có lợi cho phản ứng viêm của cơ thể.

Nếu phản ứng kết hợp kháng nguyên- kháng thể xảy ra quá mức sẽ không có lợi cho cơ thể mà ngược lại cơ thể còn rơi vào tình trạng bệnh lý gọi là quá mẫn (là một bộ phận của miễn dịch bệnh lý).

### **LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày các biện pháp đề kháng của cơ thể?
2. Trình bày đặc tính và số phận của kháng nguyên?
3. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp kháng thể và đáp ứng miễn dịch của kháng thể?
4. Trình bày ý nghĩa của phản ứng miễn dịch kháng nguyên- kháng thể?

# BÀI 19

## MIỄN DỊCH BỆNH LÝ

### MỤC TIÊU:

1. Trình bày được cơ chế bệnh sinh sốc phản vệ ở người.
2. Giải thích được cơ chế bệnh sinh của các loại quá mẫn type 1, 2, 3, 4.
3. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của cơ thể.

### NỘI DUNG

#### 1. Khái niệm về miễn dịch bệnh lý

Cũng như mọi hệ thống chức năng khác của cơ thể, hệ thống miễn dịch cũng có thể đáp ứng rất bình thường tạo nên cân bằng nội môi, cũng có thể đáp ứng bất thường tạo nên tình trạng bệnh lý.

Vậy: miễn dịch bệnh lý là một bộ phận của miễn dịch học, chuyên nghiên cứu về vai trò của các phản ứng kháng nguyên - kháng thể hoặc các rối loạn hoạt động của các tế bào miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh khác nhau.

#### 2. Phân loại miễn dịch bệnh lý

Có thể chia làm 3 nhóm miễn dịch bệnh lý chính sau:

##### 2.1. Quá mẫn (QM)

Định nghĩa: Quá mẫn là những tình trạng cơ thể đáp ứng với kháng nguyên ở mức quá mạnh mẽ, biểu hiện bằng các triệu chứng bệnh lý.

Sự tương tác giữa kháng nguyên (vào lần thứ 2 trở đi) với kháng thể đặc hiệu đã được hình thành trong cơ thể (kháng thể dịch thể hay tế bào) gây nên bệnh lý quá mẫn, có thể nhẹ (như viêm tại chỗ), cũng có thể nặng gây nguy hiểm đến tính mạng, có thể xảy ra nhanh hoặc chậm.

Kháng nguyên gây dị ứng (dị nguyên) có thể là những chất có nguồn gốc động, thực vật, thuốc và nhiều chất khác. Thường là những chất gây miễn dịch yếu, chỉ ở những bệnh nhân có cơ địa dị ứng mới có tăng sản xuất IgE cao hơn bình thường.

Năm 1963 Gell và Coombs chia quá mẫn làm 4 type chính:

- Type 1,2,3: Thuộc loại quá mẫn nhanh (tức khắc)
- Type 4: Thuộc loại quá mẫn chậm

2.1.1. *Quá mẫn type 1*: Quá mẫn tuýp 1 là quá mẫn tức khắc, chủ yếu do IgE và một phần IgG gây ra, còn gọi là phản vệ (ngược với mong muốn là bảo vệ). Phản vệ có thể xảy ra ở toàn thân hoặc khu trú tại chỗ.

##### 2.1.1.1. Sốc phản vệ toàn thân thực nghiệm

- *Gây phản vệ chủ động*: Tiêm vaccin liều mẫn cảm cho con vật, chờ thời gian sản xuất kháng thể (14 ngày), rồi tiêm kháng nguyên liều quyết định để gây sốc

- *Gây phản vệ thụ động*: Lấy huyết thanh của con vật đã gây miễn cảm để truyền cho con vật khoẻ. Sau 6- 24 giờ, tiêm kháng nguyên đặc hiệu với liều quyết định cho con vật này, hiện tượng sốc xảy ra.

- *Giải miễn cảm*: Trên con vật đã gây miễn cảm, khi đã có kháng thể, nếu tiêm kháng nguyên liều nhỏ nhiều lần, rồi tiêm kháng nguyên liều quyết định sẽ không có sốc xảy ra.

#### 2.1.1.2. Sốc phản vệ toàn thân ở người:

Ở một số ít cá thể, trong điều trị có thể xảy ra sốc phản vệ toàn thân, hay gặp nhất là sốc phản vệ do penicilin, vitamin B<sub>1</sub>, novocain, vaccin, huyết thanh... Thường xảy ra khi kháng nguyên vào cơ thể từ lần thứ 2 trở đi và bằng đường tiêm. Do vậy, trước khi tiêm một số thuốc phải thử phản ứng.

Ví dụ: Sốc phản vệ do penicilin: trong hoặc sau khi tiêm xong, bệnh nhân có biểu hiện nhợt nhạt, vã mồ hôi, tim đập nhanh yếu, thở nhanh nông, huyết áp hạ, có thể truy tìm mạch, nặng có thể chết ngay không kịp xử trí.

\* Cơ chế bệnh sinh của sốc phản vệ toàn thân: Sau khi kháng nguyên vào lần đầu (uống, ăn, ngửi, tiêm...), cơ thể sản xuất ra nhiều kháng thể thuộc loại IgE (IgE có đặc tính là bám trên bề mặt tế bào mastocyte và bạch cầu ái kiềm). Kháng nguyên vào lần sau, sẽ xảy ra phản ứng kết hợp kháng nguyên- kháng thể ngay trên bề mặt hai loại tế bào trên, làm vỡ tế bào và vỡ các hạt trong bào tương, giải phóng ra các hoá chất trung gian: histamin, serotonin, heparin... đưa vào máu gây ra các hiện tượng: giãn cơ trơn mạch máu gây tăng tính thấm thành mạch, cơ thắt cơ trơn của các cơ quan tiêu hoá, hô hấp, tiết niệu... và các biểu hiện lâm sàng khác tùy theo từng cá thể.

2.1.1.3. Sốc phản vệ bộ phận: Hen phế quản dị ứng là một ví dụ điển hình, kháng nguyên có thể là phấn hoa, lông mèo, hoá chất... Con hen có thể xảy ra ngay sau khi tiếp xúc với kháng nguyên từ lần thứ 2 trở đi (sau 10- 15 phút, chậm hơn là sau 6 giờ).

*Cơ chế bệnh sinh của cơn hen nhanh*: như trong sốc phản vệ, các hoá chất trung gian này tác dụng trực tiếp trên cơ trơn phế quản hay qua phản xạ dây X gây co thắt phế quản gây cơn hen nhanh. Các hoá chất này còn gây phù nề dưới niêm mạc, tăng tiết nhầy, nút kín tiểu phế quản càng gây khó thở và ngạt. Ngoài cơn co thắt cơ trơn phế quản, các tiểu phế quản giãn ra.

*Cơ chế bệnh sinh của cơn hen chậm*: Sự tiếp xúc với dị nguyên ở những bệnh nhân không được điều trị đầy đủ có thể gây những cơn hen chậm hơn hay kéo dài hơn trong nhiều ngày, Trong lòng phế quản chứa đầy chất dịch và xác tế bào. Do đó hen mạn tính dùng corticoid có tác dụng tốt hơn.

#### 2.1.2. Quá mẫn type 2

Các bệnh do kết hợp kháng nguyên- kháng thể có hoạt hoá bổ thể gây vỡ tế bào (dung giải tế bào). Xảy ra khi:

- Truyền nhầm nhóm máu, truyền máu “O gây nguy hiểm” hoặc không hoà hợp Rh giữa mẹ và thai nhi (mẹ mang nhóm máu Rh<sup>-</sup>, con mang nhóm máu Rh<sup>+</sup>).

Tỷ lệ người mang nhóm máu Rh<sup>-</sup> ở Việt Nam rất thấp.

- Thiếu máu do vỡ hồng cầu trong bệnh tự miễn, gây nên cơn đái ra huyết sắc tố.

- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu trong bệnh tự miễn.
- Biến chứng sốc và đông máu nội mạch lan toả trong sốt xuất huyết, sốt rét ác tính.

- Một số dị ứng gây đái ra huyết sắc tố (sốc penicillin)

\* *Cơ chế bệnh sinh*: Kháng nguyên là một phần của tế bào hoặc nằm ngay trên bề mặt tế bào, khi kết hợp với kháng thể loại IgG, IgM sẽ lôi kéo bổ thể, gây ra hai hậu quả chính.

- *Vỡ tế bào giải phóng*:

- + K<sup>+</sup>: làm độc cơ tim, gây hạ huyết áp.

- + Hb: gây đái ra huyết sắc tố làm tắc ống thận.

- Hoạt hoá thành phần bổ thể gây ra:

- + Hoạt hoá tế bào mastocyte và bạch cầu ái kiềm, làm giải phóng hoá chất trung gian, gây phản vệ tại chỗ ở một số cơ quan.

- + Hoạt hoá bạch cầu gây ngưng kết tế bào, tạo đông máu rải rác trong lòng mạch.

- + Hoạt hoá hệ thống đông máu và làm tăng tính thấm thành mạch dẫn tới hiện tượng máu bị cô đặc và đông máu rải rác trong lòng mạch, hạ huyết áp.

2.1.3. *Quá mẫn type 3*: Gồm các bệnh do phức hợp miễn dịch (PHMD) được hình thành trong quá trình tương tác kháng nguyên- kháng thể.

***Cơ chế bệnh sinh***:

Kháng nguyên có thể là vi khuẩn, virus, ký sinh trùng... không liên quan đến tổ chức lắng đọng PHMD. Các kháng nguyên này hoà tan trong máu, dịch gian bào. Khi kháng nguyên kết hợp với kháng thể tạo thành PHMD lưu hành trong máu, nếu không bị thực bào thì PHMD sẽ lắng đọng ở vách mao mạch của những nơi máu chảy chậm (phổi, thận, da, khớp...). Sau khi lắng đọng, PHMD sẽ hoạt hoá bổ thể gây hư hại tế bào nội mạc (trong lòng mạch) gây tăng tính thấm thành mạch, thoát huyết tương, máu cô đặc, cùng với sự vón tụ tiểu cầu gây đông máu và ứ trệ tuần hoàn, tạo nên ổ viêm, đồng thời càng làm cho PHMD dễ lắng đọng hơn. Bạch cầu đa nhân tập trung tại nơi có lắng đọng PHMD làm tăng phản ứng viêm. Ví dụ điển hình là viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, lỵ ban đỏ cũng biểu hiện rõ ở cầu thận.

\*Bệnh lý PHMD có thể xảy ra ở toàn thân hay tại chỗ.

- Bệnh lý PHMD toàn thân:

- + Bệnh huyết thanh cấp: Sau khi dùng huyết thanh ngựa để điều trị một số bệnh nhiễm trùng ở một số bệnh nhân, vài ngày sau xuất hiện sốt, lách to, nổi mẩn da, đau khớp, đái ra protein. Bệnh nhân có thể phục hồi sau vài ngày.

- + Bệnh huyết thanh mạn: nguyên nhân là sự tồn tại thường xuyên của kháng nguyên trong máu. Kháng thể tạo ra ít hơn kháng nguyên (thừa kháng nguyên). PHMD lưu hành trong máu và dễ lắng đọng ở mao mạch thận hay ở màng đáy cầu thận (khi kháng nguyên cố định tổ chức ở màng đáy cầu thận) gây viêm thận mạn. Tổn thương ở các tổ chức khác nhẹ hơn.

- Bệnh lý PHMD tại chỗ: Viêm tiểu động mạch cấp tính do lắng đọng PHMD, thường biểu hiện ở da.

#### 2.1.4. *Quá mẫn type 4 (quá mẫn muộn)*

Gọi là muộn vì các triệu chứng xảy ra sau khi đưa kháng nguyên đặc hiệu vào cơ thể đã được mẫn cảm được 6- 8 giờ, cường độ đạt tối đa từ 24- 48 giờ, có trường hợp 72 giờ.

Ví dụ:

- *Phản ứng bong mảnh ghép*: Khi ghép một tổ chức dị gen hoặc bán dị gen cho một cá thể, sẽ xảy ra phản ứng thải mảnh ghép: lúc đầu mảnh ghép có thể bắt được, hồng hào và hoạt động được, sau ít ngày bị phù nề, tái nhợt, chết, bong da.

- *Phản ứng quá mẫn muộn do tiếp xúc*: Thường gặp là dị ứng da do một hoá chất xâm nhập vào cơ thể qua da. Sau tiếp xúc 24- 48 giờ: vùng da đỏ lên, ngứa, dày bì, nền rắn, có thể có nhiễm trùng phụ. Xét nghiệm vi thể thấy có thâm nhiễm lympho, đại thực bào ở hạ bì, tổn thương màng đáy, bong thượng bì

*Phản ứng Tuberculin*: Dùng nước triết từ môi trường nuôi cấy lao (PPD) tiêm vào trong da người thử. Nếu là người chưa từng tiếp xúc với vi khuẩn lao thì phản ứng âm tính (-). Vết thương lặn dần sau 2- 6 giờ. Nếu là người đang nhiễm lao thì phản ứng dương tính (+), sau 10- 12 giờ tại chỗ sưng, đỏ giữa là một nhân cứng dần dần hiện rõ. Phản ứng (+) mạnh nhất sau 48 giờ có thể loét ra. Với người đã nhiễm lao nhưng không mắc bệnh, phản ứng cũng (+) như vậy. Xét nghiệm vi thể có 1/3 tế bào lympho, 1/3 thực bào, còn lại các tế bào khác nhưng rất ít đa nhân trung tính. Hình ảnh viêm này rất đặc trưng cho qua mẫn type 4.

\* Tóm lại: Cần chú ý rằng: trong thực tế ít khi gặp quá mẫn xảy ra một tuýp riêng biệt, mà thường phối hợp nhiều type, trong đó biểu hiện bệnh lý của type chính (ví dụ: sốc penecilin là type 1, có vỡ hồng cầu giải phóng hemoglobin là type 2).

#### 2.2. *Suy giảm miễn dịch*

Là trạng thái của hệ thống miễn dịch không hoàn chỉnh toàn bộ hay từng phần, dẫn đến đáp ứng miễn dịch không đạt yêu cầu của cơ thể.

Biểu hiện: dễ nhiễm khuẩn, hay tái nhiễm một loại vi khuẩn, có thể dẫn đến tử vong. Suy giảm miễn dịch chia nhiều loại:

##### 2.2.1. *Suy giảm miễn dịch bẩm sinh*

Có thể suy giảm toàn bộ (do không có tế bào gốc M) hay một dòng lympho B hoặc T, thường chết trước 2 tuổi.

Trên lâm sàng thường gặp thể hỗn hợp, trong đó giảm chức năng cả hai hệ lympho B và T.

##### 2.2.2. *Suy giảm miễn dịch mắc phải*

Có rất nhiều nguyên nhân, có thể chia làm hai nhóm:

\* *Các tác nhân gây tổn thương hệ miễn dịch*:

- U ác tính hệ lympho (leucose dòng lympho...)
- Ung thư di căn vào xương, hạch.
- Các hoá chất diệt tế bào, chống phân bào, chống chuyển hoá, các thuốc ức chế hệ miễn dịch dùng trong điều trị ung thư hay chuẩn bị ghép cơ quan.
- Nhiễm xạ, tia X, tia gamma liều lớn.

- Nhiễm nặng một số vi khuẩn, virus như HIV. Bệnh đặc trưng bằng suy giảm đáp ứng miễn dịch tế bào nặng. Nguyên nhân gây suy giảm miễn dịch tế bào là do tế bào lympho  $T_h$  ( $T_4^+$ ) có receptor tới HIV trên màng, dẫn tới  $T_h$  giảm cả số lượng lẫn chất lượng.

\* *Các tác nhân làm giảm nguyên liệu tổng hợp kháng thể*: chủ yếu là các tác nhân gây suy mòn cơ thể như đói, thiếu protein nặng, viêm thận- thận hư, bệnh đường ruột nặng, các lỗ rò mủ mạn tính làm mất protein.

Dựa vào tính chất đáp ứng miễn dịch, ta còn có thể gặp và chia hai loại nhỏ:

### 2.2.3. Suy giảm miễn dịch đặc hiệu

Suy giảm miễn dịch đặc hiệu còn gọi là dung thứ miễn dịch đặc hiệu.

Là hiện tượng không có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu (dịch thể hoặc tế bào) đối với một loại kháng nguyên nào đó khi đưa vào cơ thể bằng một nhất định (cần chú ý: tổ chức lympho vẫn đáp ứng một cách bình thường với các kháng nguyên khác hoặc với loại kháng nguyên đó khi đưa vào cơ thể bằng cách khác). Có thể gặp trong:

- Sinh lý tự nhiên: Do hệ thống lympho đã tiếp xúc với kháng nguyên đó từ thời kỳ bào thai, đến khi trẻ ra đời hệ miễn dịch vẫn cứ tưởng đó là của bản thân mà không chống lại (cơ sở của việc tắm lá sơn cho trẻ sơ sinh, sau sẽ không bị lở sơn).

- Nhân tạo: Đưa kháng nguyên vào cơ thể cùng với biện pháp ức chế miễn dịch hoặc đưa kháng nguyên vào với liều quá thấp không đủ kích thích sinh kháng thể.

### 2.2.4. Suy giảm miễn dịch không đặc hiệu

Suy giảm miễn dịch không đặc hiệu còn gọi là dung thứ miễn dịch không đặc hiệu. Đó là tình trạng hệ thống miễn dịch không đáp ứng với mọi kháng nguyên. Gặp trong:

- Giảm bỏ thể: rất hay gặp, có thể bẩm sinh, mắc phải (suy gan, viêm thận).

- Giảm chức năng thực bào của tiểu và đại thực bào.

## 2.3. Rối loạn sản xuất kháng thể

### 2.3.1. Bệnh loạn globulin miễn dịch

Loạn globulin miễn dịch là tình trạng cơ thể sản xuất được một loại globulin bất thường không có khả năng miễn dịch, hay gặp ở người già.

### 2.3.2. Bệnh tự miễn

Cơ thể tăng sản xuất tự kháng thể hay lympho bào T để phản ứng chống lại một hay nhiều tổ chức nào đó của chính mình. Hay gặp các bệnh: thiếu máu tan huyết giảm tiểu cầu (do có tự kháng thể chống hồng cầu, tiểu cầu), bệnh lupus ban đỏ hệ thống - SLE (tự kháng thể chống AND), viêm tinh hoàn vô trùng, viêm nhãn mắt, viêm khớp dạng thấp, viêm não ... điển hình là viêm tuyến giáp tự miễn với kháng thể kháng giáp. Các bệnh này chịu ảnh hưởng tốt của các loại thuốc ức chế miễn dịch.

Ví dụ: kháng nguyên của liên cầu khuẩn tan huyết nhóm A có cấu trúc tương tự như glycoprotein của van tim, kháng thể sinh ra vừa chống lại kháng nguyên, vừa làm tổn thương van tim.



**Kết luận:** Đáp ứng miễn dịch là một loại phản ứng bảo vệ nhằm duy trì sự hằng định của nội môi. Khi đáp ứng miễn dịch quá mức, hoặc suy yếu, hoặc sai lệch thì không có tác dụng bảo vệ cơ thể nữa, mà chuyển sang trạng thái miễn dịch bệnh lý.

## LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế bệnh sinh sốc phản vệ toàn thân ở người?
2. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn type 2?
3. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn type 3?
4. Trình bày đặc điểm, cơ chế của quá mẫn type 4? Cho ví dụ?
5. Trình bày các nhân tố làm tổn thương hệ miễn dịch của cơ thể?