

**BỘ Y TẾ**

# **SINH LÝ BỆNH VÀ MIỄN DỊCH**

## **PHẦN SINH LÝ BỆNH HỌC**

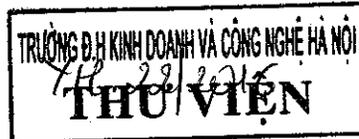
SÁCH ĐÀO TẠO BÁC SĨ ĐA KHOA

Mã số: Đ.01.Y10

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

Chủ biên: GS.TS. VĂN ĐÌNH HOA

GS. NGUYỄN NGỌC LANH



**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**



## **CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:**

Vụ Khoa học & Đào tạo, Bộ Y tế

## **CHỦ BIÊN:**

GS.TS. Văn Đình Hoa  
GS. Nguyễn Ngọc Lanh

## **NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:**

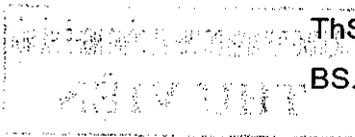
GS.TS. Văn Đình Hoa  
GS. Nguyễn Ngọc Lanh  
PGS.TS. Phan Thị Thu Anh  
PGS.TS. Trần Thị Chính  
PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh Hà  
PGS.TS. Phạm Đăng Khoa  
PGS.TS. Đỗ Hòa Bình  
PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy  
TS. Lê Ngọc Anh

## **THƯ KÝ BIÊN SOẠN:**

TS. Lê Ngọc Anh

## **THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO:**

ThS. Phí Văn Tâm  
BS. Nguyễn Ngọc Thịnh



© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)



# LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo - Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo bác sĩ đa khoa. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ tài liệu dạy - học chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách "*Sinh lý bệnh và Miễn dịch - Phần Sinh lý bệnh học*" được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được biên soạn dựa trên cơ sở của cuốn "Kiến thức - Kỹ năng - Thái độ cần đạt khi tốt nghiệp bác sĩ đa khoa - KAS" của Bộ Y tế với phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách "*Sinh lý bệnh và Miễn dịch - Phần Sinh lý bệnh học*" đã được biên soạn bởi các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết của Bộ môn Sinh lý bệnh Trường Đại học Y Hà Nội. Sách đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định vào năm 2006. Bộ Y tế ban hành là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành Y tế trong giai đoạn 2006 - 2010. Trong quá trình sử dụng sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các giảng viên của Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh của Trường Đại học Y Hà Nội đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách, cảm ơn GS.TS. Phạm Hoàng Phiệt đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Vi lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ





## LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn sách "Sinh lý bệnh và miễn dịch - Phần sinh lý bệnh học" dành cho sinh viên hệ đào tạo bác sĩ đa khoa định hướng cộng đồng. Các tác giả có những sửa chữa và bổ sung.

Sách cung cấp cho người học những kiến thức *cơ bản và hệ thống* về sinh lý bệnh nhằm giúp họ thêm thuận lợi khi học các môn Bệnh lý và Lâm sàng.

Yêu cầu cao nhất đối với người học không chỉ là trình bày lại nội dung bài học (thuộc bài), mà là vận dụng được những gì đã học.

Điều này phụ thuộc rất nhiều vào cách dạy và cách học.

Nếu học viên đã tự đọc bài trước khi đến lớp, giảng viên sẽ không thể dùng cách "thầy nói, trò ghi" mà chuyển sang cách dạy vận dụng kiến thức.

Để làm được như trên, các bài trong sách được trình bày sao cho học viên có thể tự đọc, tự học ở nhà trước khi tới lớp gặp thầy. Cụ thể là:

- Ở đầu mỗi bài đều có Mục tiêu giúp học viên đầu tư thời gian thích đáng vào những nội dung cần thiết.

- Ở cuối bài là các câu hỏi để học viên tự lượng giá kết quả tự học.

Đây là điều kiện để chuyển từ cách dạy thụ động sang cách dạy - học tích cực đã phổ biến ở các nền giáo dục tiên tiến, mà trường ta cũng đang mong muốn. Những lần tái bản sau nhất thiết phải có bổ sung và cập nhật những kiến thức mới.

*Hà Nội, ngày 01 tháng 10 năm 2015*

**GS.TS. VĂN ĐÌNH HOA**

**GS. NGUYỄN NGỌC LANH**



## CHỮ VIẾT TẮT

<b>AIDS</b>	Acquired Immuno Deficiency Syndrom
<b>AMP</b>	Adenin monophosphat
<b>ATP</b>	Adenin triphosphat
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic Acid
<b>EBV</b>	Epstein Barr Virus
<b>G6PD</b>	Glucose 6 phosphat dehydrogenase
<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>HBV</b>	Hepatitis B Virus
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HP</b>	Helicobacter Pylori
<b>Ig</b>	Immunoglobulin
<b>IL</b>	Interleukin
<b>LP</b>	Lipoprotein
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>LT</b>	Leucotrien
<b>NADPH</b>	Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat
<b>PG</b>	Prostaglandin
<b>RNA</b>	Ribonucleic Acid
<b>SN/TN</b>	Sản nhiệt/Thải nhiệt
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor

# MỤC LỤC

Lời giới thiệu		3
Lời nói đầu		5
<b>HỌC TRÌNH 1</b>		
1. Giới thiệu môn học sinh lý bệnh		9
	<i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	
2. Khái niệm về bệnh		18
	<i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	
3. Khái niệm về bệnh nguyên		29
	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	
4. Khái niệm về bệnh sinh		35
	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i>	
5. Rối loạn chuyển hóa glucid		46
	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i> <i>PGS.TS. Đỗ Hòa Bình</i>	
6. Rối loạn chuyển hóa protid		59
	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i> <i>TS. Lê Ngọc Anh</i>	
7. Rối loạn chuyển hóa lipid		69
	<i>GS.TS. Văn Đình Hoa</i> <i>TS. Lê Ngọc Anh</i>	
8. Sinh lý bệnh hội chứng chuyển hóa		81
	<i>TS. Lê Ngọc Anh</i> <i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	
9. Rối loạn chuyển hóa nước và điện giải		90
	<i>PGS.TS. Trần Thị Chính</i>	
10. Rối loạn thăng bằng acid - base		103
	<i>PGS.TS. Trần Thị Chính</i>	
11. Sinh lý bệnh vi tuần hoàn		115
	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	
12. Sinh lý bệnh quá trình viêm		129

*PGS.TS. Trần Thị Chính*



13.	Sinh lý bệnh điều hòa thân nhiệt - sốt	142
	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	
14.	Sinh lý bệnh quá trình lão hóa	156
	<i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	

## **HỌC TRÌNH 2**

15.	Sinh lý bệnh tạo máu	172
	<i>PGS.TS. Phan Thị Thu Anh</i>	
16.	Sinh lý bệnh hô hấp	186
	<i>PGS.TS. Phạm Đăng Khoa</i>	
17.	Sinh lý bệnh tuần hoàn	201
	<i>PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy</i>	
18.	Sinh lý bệnh tiêu hóa	218
	<i>PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh Hà</i>	
19.	Sinh lý bệnh gan mật	233
	<i>PGS.TS. Phạm Đăng Khoa</i>	
20.	Sinh lý bệnh thận	247
	<i>PGS.TS. Nguyễn Thị Vinh Hà</i>	
21.	Sinh lý bệnh tuyến nội tiết	261
	<i>GS. Nguyễn Ngọc Lanh</i>	
	<b>Tài liệu tham khảo</b>	275

# GIỚI THIỆU MÔN HỌC SINH LÝ BỆNH

## MỤC TIÊU

1. Trình bày định nghĩa môn học, nội dung chương trình môn học.
2. Trình bày vị trí, tính chất của môn học.
3. Trình bày các bước, vai trò của phương pháp thực nghiệm trong khám chữa bệnh, nghiên cứu khoa học.

## 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.*

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

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

Vài ví dụ đi từ cụ thể tới tổng quát để rút ra các quy luật từ riêng tới chung.

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

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



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

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

- Những nghiên cứu áp dụng của môn Sinh lý học, trong đó các nhà sinh lý học bắt đầu đo đạc, khảo cứu trên bệnh nhân nhằm phục vụ lâm sàng. Trong quá khứ, ta thấy xuất hiện các phân môn có các tên gọi như Sinh lý ứng dụng, hoặc sinh lý lâm sàng.
- Những nghiên cứu bệnh học thoạt đầu là nghiên cứu về hình thái (đại thể và vi thể) chủ yếu là ở các mô và cơ quan đã hết hoạt động (ví dụ, ở xác, ở các cơ quan đã lấy khỏi cơ thể) nhưng khi đủ điều kiện thì các nhà Bệnh học dùng cả phương pháp thăm dò chức năng để nghiên cứu các mô và cơ quan còn đang hoạt động, nhờ vậy bệnh lý học được nghiên cứu sâu hơn và đầy đủ hơn: cả thay đổi hình thái và rối loạn chức năng.

## 1.2. Nội dung môn học

Khi sinh lý bệnh đã phát triển đầy đủ, nó được định nghĩa như trên và bao gồm hai 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 hai phần nhỏ:
  - Sinh lý bệnh các quá trình bệnh lý chung, nghĩa là các quá trình bệnh có thể gặp ở nhiều bệnh cụ thể (viêm, sốt, rối loạn chuyển 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 nói 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. VỊ TRÍ, TÍNH CHẤT VÀ VAI TRÒ MÔN HỌC

### 2.1. Vị trí

#### 2.1.1. Môn cơ sở của lâm sàng

Sinh lý bệnh và giải phẫu bệnh là hai cấu thành của môn Bệnh lý học. Nói đúng hơn, bệnh lý học trong quá trình phát triển từ nghiên cứu hình thái



sang nghiên cứu chức năng được chia thành Sinh lý bệnh và Giải phẫu bệnh, và do vậy cũng được xếp vào nhóm các môn học tiền lâm sàng, được dạy vào năm thứ ba - trước khi sinh viên chính thức học các môn lâm sàng và dự phòng (môn nghiệp vụ).

Đi cùng với Sinh lý bệnh và Giải phẫu bệnh là các môn dạy về nguyên lý chữa bệnh bằng Nội khoa (Dược lý học) và bằng Ngoại khoa (Phẫu thuật thực hành).

### **2.1.2. Cái nền của môn Sinh lý bệnh**

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

- Sinh lý học;
- Hóa sinh;

Ngoài ra, còn các môn cơ sở khác như di truyền, miễn dịch... Trước khi học sinh lý bệnh người học đã phải học hai môn trên và trong quá trình học sinh lý bệnh họ vẫn phải ôn lại chúng để liên hệ với những bất thường (bệnh lý) mà nội dung sinh lý bệnh đề cập.

Là một môn tổng hợp, sinh lý bệnh còn vận dụng kiến thức của nhiều môn khoa học khác nữa, kể cả các các môn khoa học cơ bản.

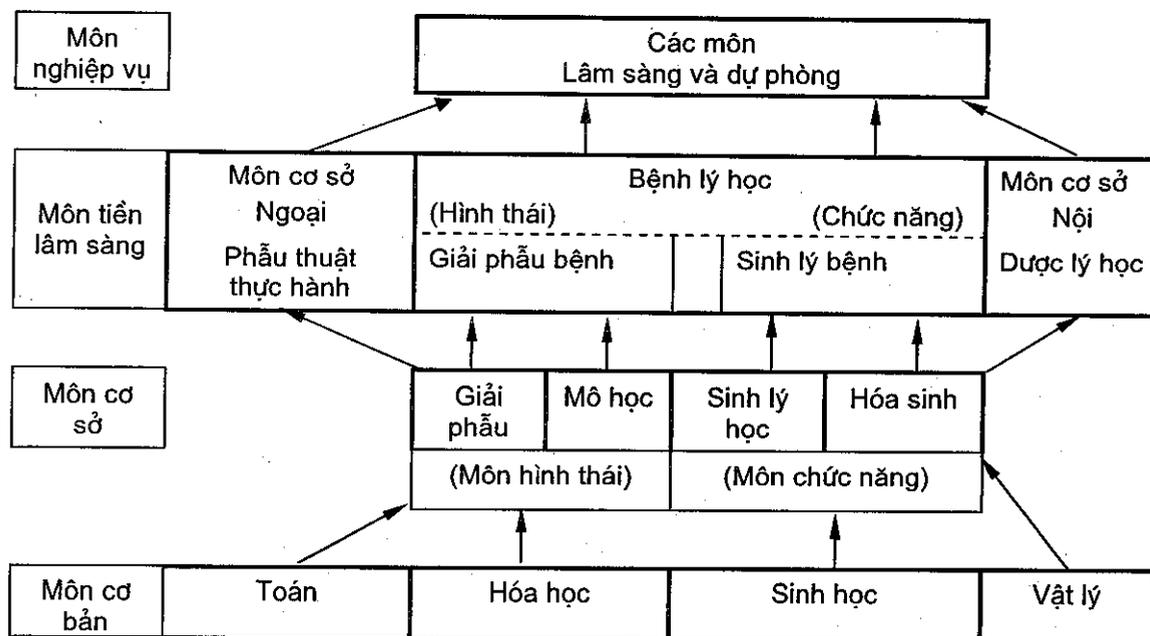
### **2.1.3. Sinh lý bệnh là cơ sở của các môn lâm sàng**

Trước hết nó là môn cơ sở của hệ Nội, ngoài ra của các môn lâm sàng nói chung.

- Cụ thể, nó là cơ sở của các môn:
  - + Bệnh học cơ sở.
  - + Bệnh học lâm sàng.
  - + Dự phòng các biến chứng và hậu quả xấu của bệnh.
  - + Phòng bệnh nói chung và chăm sóc sức khỏe.
- Sự phát triển của y học cho phép ra đời các chuyên ngành hẹp của sinh lý bệnh, như sinh lý bệnh da liễu, mắt, tai - mũi - họng, và của nhiều chuyên khoa sâu và hẹp khác, với các chuyên đề như sinh lý bệnh bỏng, sinh lý bệnh niêm mạc, sinh lý bệnh bệnh vẩy nến...

Sơ đồ dưới đây cho thấy vị trí môn Sinh lý bệnh trong chương trình đào tạo hiện nay của trường.





**Sơ đồ 1.1.** Vị trí môn Sinh lý bệnh trong khóa trình đào tạo

*Qua sơ đồ, ta thấy:*

- Theo hàng dọc, Sinh lý bệnh (và Giải phẫu bệnh) được học sau các môn y học cơ sở, như Giải phẫu, Mô học, Sinh lý, Hóa sinh, Vi sinh, Ký sinh trùng..., và được học trước các môn lâm sàng, phòng bệnh và chăm sóc sức khỏe.
- Theo hàng ngang, Sinh lý bệnh (và Giải phẫu bệnh) cùng dạy với các môn, như Dược lý học và Phẫu thuật thực hành... Tất cả, nhằm chuẩn bị cho sinh viên học tiếp các môn thực hành nghiệp vụ.

## 2.2. Tính chất và vai trò

### 2.2.1. Sinh lý bệnh có tính chất tổng hợp

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

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



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

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

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

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

### **2.2.3. Sinh lý bệnh là môn lý luận**

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

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

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

## **3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU TRONG SINH LÝ BỆNH**

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



### 3.1. Khái niệm

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

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

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

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

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

Ngày nay, ngoài giác quan tinh tường của thầy thuốc, người ta còn sử dụng nhiều dụng cụ, máy móc, thiết bị để quan sát. Ví dụ, dụng cụ đo huyết áp, máy đo glucose huyết, ghi hình nội tạng bằng tia X, siêu âm, cộng hưởng từ hạt nhân, hoặc đo hoạt độ phóng xạ của iod ở tuyến giáp... Nhờ vậy, có thể thu được số lượng tối đa các thông tin về hiện tượng bệnh lý mà ta quan sát.

#### 3.2.2. Bước 2: Đề giả thuyết

Sau khi quan sát (hời hợt hay tỉ mỉ), hầu hết trường hợp người ta tìm cách cắt nghĩa, giải thích những điều quan sát được dù đó là nhà y học thời cổ hay thời hiện đại. Những người quan sát có thể đồng thời giải thích khác nhau (hay giống nhau) về cùng một hiện tượng mà họ cùng quan sát. Dù sao, sự giải thích này cũng mang tính chủ quan của con người. Đây chính là dịp thể hiện

quan điểm triết học (duy tâm hay duy vật, biện chứng hay siêu hình) của nhà quan sát. Thời thượng cổ, người ta giải thích các quan sát bệnh lý là do tác động của ma quỷ, thần thánh (ma làm, thánh vật).

Từ quan sát, Hippocrate đã giải thích (và viết ra để dạy học trò) rằng: dịch mũi là do não tiết ra, thể hiện tình trạng cơ thể bị lạnh; máu đỏ do tim tiết ra, thể hiện tình trạng nóng; còn máu đen do lách tiết ra, thể hiện tình trạng ẩm; và cuối cùng là mật vàng do gan tiết ra thể hiện tình trạng khô. Mọi bệnh là do sự mất cân bằng và kém hoà hợp của 4 chất dịch trên.

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

- Quan sát thật tỉ mỉ, khách quan (không được đưa ý đồ chủ quan vào). Càng nhiều thông tin trung thực, giả thuyết càng dễ gần chân lý.
- Khi giải thích, càng vận dụng được nhiều thành quả lý luận hiện có sẽ càng làm cho giả thuyết có cơ hội tiếp cận chân lý. Cố nhiên, nếu vận dụng những lý thuyết chưa được chứng minh (thậm chí sai lầm) thì chắc chắn giả thuyết càng dễ sai (thậm chí sai hẳn). Các giả thuyết sinh lý bệnh thường cố vận dụng những thành tựu mới nhất của nhiều ngành khoa học khác nhau. Tuy nhiên, số giả thuyết qua được bước thứ ba vẫn rất không nhiều.

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

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

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

Có nhiều thực nghiệm được ghi vào lịch sử y học, như một mốc quan trọng vì tính sáng tạo rất lớn, dù đã làm từ rất lâu. Phương pháp thực nghiệm còn dạy rằng, nhà thực nghiệm phải nghi ngờ mọi lý thuyết, mọi giả thuyết, nếu nó chưa được khẳng định bằng các thực nghiệm khác nhau, làm ở nhiều nơi, và trong các thời điểm khác nhau.

### **3.3. Đức tính phải có**

Nhà nghiên cứu cần nhiều đức tính, nhưng có ba đức tính cơ bản nhất, là:



- **Tỉ mỉ:** Nhất là trong bước quan sát. Tỉ mỉ giúp người quan sát phát hiện được những thông tin nhiều khi rất quý giá mà người hời hợt bỏ qua.
- **Chính xác:** Giác quan và máy móc đều có sai số, lớn hay nhỏ. Phải thực hiện các đo đạc với độ chính xác cao nhất ở mức độ có thể. Nhiều khi sai số làm cho giả thuyết bị sai lạc, phải tìm cách khắc phục. Ví dụ, điều tra số lượng đủ lớn là một cách. Ai cũng có thể nhận xét con so sinh ra nhẹ cân hơn con dạ, nhưng để chứng minh thì phải có rất nhiều công trình làm ở nhiều nơi, với số lượng trẻ sơ sinh được điều tra rất lớn.
- **Trung thực:** Khi quan sát, đề ra giả thuyết, hoặc khi làm thực nghiệm để chứng minh (hay bác bỏ) một giả thuyết, bao giờ người ta cũng bị chi phối ít hay nhiều bởi ý đồ chủ quan, nhất là khi giả thuyết của người uy tín, giả thuyết mình có cảm tình (hay bị mình phản đối) từ đầu. Định chứng minh giả thuyết do chính mình đề ra, càng cần phải trung thực. Nhiều nhà bác học lớn, đầy uy tín, đã dũng cảm nói rằng giả thuyết trước đây của mình là sai. Đó là những tấm gương về lòng trung thực.

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

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

Thầy thuốc là người làm khoa học; quá trình khám để phát hiện ra bệnh giống như quá trình phát hiện chân lý; phải tuân theo đúng những nguyên tắc. Chẩn đoán bệnh, thực chất là ứng dụng các bước của phương pháp thực nghiệm để tăng cơ hội và năng lực tìm được chân lý. Tác phong và đức tính trong trường hợp này vẫn là tỉ mỉ, chính xác và trung thực.

- **Quan sát:** chính là phát hiện triệu chứng, dấu hiệu của bệnh.

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

- + Hỏi bệnh, khai thác bệnh sử;
- + Khám: nhìn, sờ, gõ, nghe;
- + Cho làm xét nghiệm, nghiệm pháp (quan sát qua máy móc, thiết bị);
- + v.v....
- **Đề giả thuyết:**
  - + Cắt nghĩa, giải thích các dữ kiện thu được bằng cách vận dụng khối kiến thức đã học và tích lũy được, trong đó có kiến thức sinh lý bệnh chung và sinh lý bệnh chuyên ngành. Vận dụng tối đa các kiến thức cũng là một năng lực phải tập dượt mới hình thành được.
  - + Nghĩ tới một số khả năng (bệnh A, B, hay C);
  - + Loại trừ và khẳng định;
- **Đi tới chẩn đoán sơ bộ:** đó là giả thuyết ban đầu.



- Chứng minh giả thuyết:

Dùng một hay nhiều cách:

- + Chỉ định một xét nghiệm chẩn đoán dương tính;
- + Sinh thiết, mổ xác;
- + Điều trị thử...

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

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Giải thích định nghĩa môn Sinh lý bệnh học?
2. Tại sao lại nói: "*Sự ra đời của môn Sinh lý bệnh là từ nghiên cứu áp dụng của môn sinh lý học và những nghiên cứu bệnh học*"?
3. Hãy nêu các khái niệm và quy luật chung nhất về bệnh?
4. Giải thích vị trí của môn Sinh lý bệnh học trong khóa trình đào tạo bác sĩ đa khoa?
5. Hai môn học cơ sở có liên quan chặt chẽ với môn sinh lý bệnh học là những môn nào?
6. Phân tích 3 tính chất môn sinh lý bệnh học?
7. Hãy kể 3 bước trong phương pháp thực nghiệm của sinh lý bệnh?
8. Hiểu và vận dụng phương pháp thực nghiệm trong khám chữa bệnh như thế nào cho đúng?
9. Hiểu và vận dụng phương pháp thực nghiệm trong nghiên cứu khoa học như thế nào?
10. 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?



## KHÁI NIỆM VỀ BỆNH

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm chủ yếu về bệnh trước thế kỷ XX.
2. Trình bày được những yếu tố liên quan đến định nghĩa về bệnh.
3. Phân biệt được bệnh, quá trình bệnh lý và trạng thái bệnh lý.

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

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

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

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

### 1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM TRONG LỊCH SỬ

#### 1.1. Thời nguyên thủy

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

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

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

## 1.2. Thời các nền văn minh cổ đại

Trước Công nguyên nhiều ngàn năm, một số vùng trên thế giới đã đạt trình độ văn minh rất cao so với mặt bằng chung. Ví dụ: Trung Quốc, Hy Lạp - La Mã, Ai Cập, hay Ấn Độ... Trong xã hội hồi đó đã xuất hiện tôn giáo, tín ngưỡng, văn học nghệ thuật, khoa học (cả y học), và triết học. Nền y học ở một số nơi đã đạt được những thành tựu lớn về y lý cũng như về phương pháp chữa bệnh và đã đưa ra những quan niệm về bệnh.

### 1.2.1. Trung Quốc cổ đại

Khoảng 2 hay 3 ngàn năm trước Công nguyên, y học chính thống Trung Quốc chịu ảnh hưởng lớn của triết học đương thời, cho rằng vạn vật được cấu tạo từ 5 nguyên tố (Ngũ hành: Kim, Mộc, Thủy, Hỏa, Thổ), tồn tại dưới dạng hai mặt đối lập (Âm và Dương) trong quan hệ hỗ trợ hoặc chế áp lẫn nhau (tương sinh hoặc tương khắc). Các nhà y học cổ đại Trung Quốc cho rằng bệnh là sự mất cân bằng âm dương, và sự rối loạn quan hệ tương sinh tương khắc của Ngũ hành trong cơ thể.

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

#### **Nhận xét:**

- Quan niệm về bệnh ở đây là duy vật, các thể lực siêu linh bắt đầu bị loại trừ khỏi vai trò gây bệnh. Tuy nhiên, đây mới chỉ là trình độ duy vật hết sức thô sơ (cho rằng vật chất chỉ gồm 5 nguyên tố); và trong nhiều ngàn năm, quan niệm này tỏ ra bất biến, không hề vận dụng được các thành tựu của các khoa học tự nhiên khác vào y học.
- Y lý Trung Quốc cổ đại khá phong phú và chặt chẽ, thực sự có vai trò hướng dẫn cho thực hành, đồng thời có thể tự hào về tính biện chứng sâu sắc (cũng như triết học thời đó). Tuy nhiên, trình độ biện chứng ở đây chỉ là rất chung chung, trừu tượng. Do vậy, y lý chỉ dừng lại ở mức lý thuyết (do quan sát và suy luận mà có); chưa thể gọi là đạt mức lý luận (do chưa được thực nghiệm kiểm tra và chứng minh). Ví dụ, do chưa có môn Giải phẫu và Sinh lý, nên "lục phủ, ngũ tạng" không hẳn là các cơ quan cụ thể, với chức năng xác định, mà có khi là một khái niệm - cho đến bây giờ các khái niệm đó vẫn không có thay đổi gì về cơ bản, mặc dù môn Sinh lý học hiện đại đã thu được vô số thành tựu.



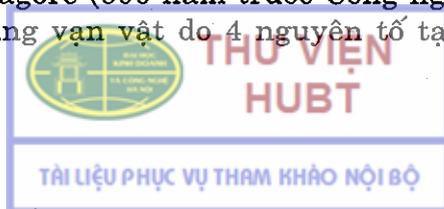
- Y học và y lý Trung Quốc cổ đại có những đóng góp rất lớn cho chẩn đoán và chữa bệnh. Ảnh hưởng của nó lan cả sang phương Tây, xâm nhập cả vào y lý của một số nền y học cổ ở châu Âu. Người ta cho rằng chính lý thuyết về "bốn nguyên tố" của Pythagore và "bốn chất dịch" của Hyppocrate cũng chịu ảnh hưởng rõ rệt của y lý Trung Quốc cổ đại.
- Trải qua hàng ngàn năm tồn tại và phát triển, nền y học này đã có những đóng góp rất to lớn, với vô số bài thuốc phong phú và công hiệu. Tuy nhiên, cho đến khi chủ nghĩa tư bản châu Âu bành trướng sang phương Đông để tìm thuộc địa - đồng thời mang theo y học hiện đại sang châu Á - nó vẫn chỉ dừng lại ở mức y học cổ truyền mà chưa hề có yếu tố hiện đại nào.
- Nguyên nhân: chế độ phong kiến Trung Quốc tồn tại quá lâu, với quan niệm "chết mà không toàn vẹn cơ thể" là điều hết sức đau khổ, nhục nhã cho cả người chết và thân nhân họ (hình phạt nặng nhất: tùng xẻo, năm ngựa xé xác); do vậy môn Giải phẫu không thể ra đời. Các nhà y học chỉ có thể dùng tưởng tượng và suy luận để mô tả cấu trúc cơ thể. Tiếp sau, là một chuỗi dài những suy luận và suy diễn, mặc dù ít nhiều có đối chiếu với quan sát thực tiễn, nhưng không sao tránh khỏi sai lầm (vì không có thực nghiệm chứng minh). Tuy nhiên, đây vẫn chỉ là những quan sát trực tiếp bằng các giác quan (dù rất tỉ mỉ) - mà không có trang thiết bị hỗ trợ - nên chỉ có thể dừng lại ở hiện tượng và sau đó lại tiếp tục dùng suy luận để mong hiểu được bản chất.
- Ảnh hưởng tới nước ta: Trải nhiều ngàn năm, Việt Nam chịu ảnh hưởng rất sâu sắc của văn hóa Trung Quốc - gồm cả chữ viết, triết học và y học. Phần cơ bản nhất của "y học Việt Nam" từ hàng ngàn năm (cho đến khi y học hiện đại được thực dân Pháp đưa vào nước ta) là tiếp thu từ y học cổ truyền Trung Quốc. Cho đến nay, phần sáng tạo là rất nhỏ so với phần đã tiếp thu được.
- Thái độ: Cần trân trọng, sử dụng, khai thác và phát triển những gì cha ông ta đã tiếp thu, có vận dụng trong hoàn cảnh cụ thể của Việt Nam và ít nhiều có sáng tạo. Cần theo đúng phương châm mà các bậc thầy trường ta đã đề ra từ nửa thế kỷ nay: "Khoa học hóa Đông y", đồng thời phải hiện đại hóa nó - để nó tiếp tục đóng góp và có thể hòa nhập vào nền y học chung của thế giới hiện đại. Điều này rất không dễ.

### 1.2.2. Hy Lạp và Lã Mã cổ đại

Muộn hơn ở Trung Quốc hàng ngàn năm, y học cổ ở nhiều nước châu Âu cũng chịu ảnh hưởng khá rõ của Trung Quốc, nổi bật nhất là ở Hy Lạp - La Mã cổ đại.

Gồm hai trường phái lớn:

- Trường phái Pythagore (600 năm trước Công nguyên): dựa vào triết học đương thời cho rằng vạn vật do 4 nguyên tố tạo thành với 4 tính chất



khác nhau: Thổ (khô), Khí (ẩm), Hỏa (nóng), Thủy (lạnh). Trong cơ thể, nếu 4 yếu tố đó phù hợp về tỷ lệ, và sự cân bằng: sẽ tạo ra sức khỏe; nếu 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 Công nguyên) không chỉ thuần túy tiếp thu và vận dụng triết học như trường phái Pythagore mà - tiến bộ và cụ thể hơn - đã quan sát trực tiếp trên cơ thể sống. Hyppocrate 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 lâm vào hoàn cảnh nóng (sốt) thì tim đập nhanh: mặt, da đều đỏ bừng. Đó là do tim tăng cường sản xuất máu đỏ (chứa nhiệt).
  - + Dịch nhầy: không màu, do não sản xuất, thể hiện tính lạnh; xuất phát từ nhận xét: khi cơ thể bị lạnh thì dịch mũi chảy ra rất nhiều; ngược lại, khi niêm dịch xuất tiết nhiều cũng là lúc cơ thể nhiễm lạnh.
  - + Máu đen: do lách sản xuất, mang tính ẩm (ướt).
  - + Mật vàng: do gan sản xuất, mang tính khô.
- Bệnh là sự mất cân bằng về tỷ lệ và quan hệ giữa 4 dịch đó. Lý thuyết của Hyppocrate có ảnh hưởng rất lớn đối với y học châu Âu thời cổ đại. Bản thân Hyppocrate là nhà y học cổ truyền vĩ đại, có công lao rất lớn; ví dụ đã tách y học khỏi ảnh hưởng của tôn giáo, chủ trương chẩn đoán bằng phát hiện triệu chứng khách quan, đề cao đạo đức y học; ông cũng được coi là tác giả của "lời thề thầy thuốc" truyền tụng đến ngày nay.

**Nhận xét:** Quan niệm về bệnh khá duy vật và biện chứng (tuy còn thô thiển). Có thể nói đây là đặc điểm dễ đạt được khi lý thuyết còn sơ sài, dừng lại ở trình độ chung chung và trừu tượng. Tuy nhiên, những quan sát trực tiếp của Hyppocrate lại khá cụ thể (4 dịch là có thật) và cho phép mọi người có thể kiểm chứng được. Nhờ vậy, các thế hệ sau có điều kiện kiểm tra, sửa đổi, và phát triển nó, nhất là khi phương pháp thực nghiệm được áp dụng vào y học, đưa y học cổ truyền tiến lên hiện đại. Chính do vậy, Hyppocrate được thừa nhận là ông tổ của y học nói chung (cả y học cổ truyền và hiện đại). Cần nói thêm rằng sau Hyppocrate là Galen, một thầy thuốc đầy uy quyền, bảo thủ và giáo điều, đã kìm hãm sự phát triển của y học tới mấy trăm năm, kể cả sau khi ông đã mất.

### 1.2.3. Các nền văn minh khác

#### - Cổ Ai Cập

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



## - Cổ Ấn Độ:

Y học chính thống chịu ảnh hưởng sâu sắc của triết học đạo Phật cho rằng cuộc sống là một vòng luân hồi (gồm nhiều kiếp), mỗi kiếp trải qua 4 giai đoạn: sinh, lão, bệnh, tử. Như vậy, bệnh là điều không thể tránh khỏi. Tuy nhiên, các nhà y học cổ Ấn độ vẫn sáng tạo được rất nhiều phương thuốc công hiệu (vật chất) để chữa bệnh. Đạo Phật còn cho rằng con người có linh hồn (vĩnh viễn tồn tại), nếu nó còn ngự trị trong thể xác là sống, đe dọa thoát khỏi thể xác là bệnh, thoát hẳn khỏi thể xác là chết.

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

#### 1.3.1. Thời kỳ Trung cổ

Ở châu Âu thời kỳ Trung cổ (thế kỷ IV-XII) được coi là "đêm dài" vì diễn ra suốt 8 thế kỷ dưới sự thống trị tàn bạo và hà khắc của nhà thờ, tôn giáo và chế độ phong kiến. Nguyên nhân: sự cuồng tín vào những lý thuyết mang tính tôn giáo khiến các giáo sĩ (dựa vào cường quyền) sẵn sàng đàn áp khốc liệt các ý kiến đối lập. Tuy nhiên, nguyên nhân sâu xa hơn là tầng lớp giáo sĩ và phong kiến muốn bảo vệ lâu dài đặc quyền thống trị của họ.

- Các quan điểm tiến bộ bị đàn áp nếu trái với những tín điều trong kinh thánh; khoa học lâm vào tình trạng trì trệ và thụt lùi. Các nhà khoa học tiến bộ (Bruno, Gallile...) bị khủng bố.
- Quan niệm chính thống về bệnh tỏ ra rất mê muội (sự trừng phạt của Chúa đối với tội lỗi của con người), không coi trọng chữa bằng thuốc (thay bằng cầu xin), y lý phải tuân theo các giáo lý của nhà thờ (mỗi vị thánh trấn giữ một bộ phận trong cơ thể), một số giáo sĩ cấm đọc sách thuốc... Những nhà y học có quan điểm tiến bộ bị ngược đãi.

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

#### 1.3.2. Thời Phục hưng

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

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

Đáng chú ý là:

- Mỗi thuyết đều cụ thể hơn trước (giảm mức độ trừu tượng) khiến có thể dùng thực nghiệm kiểm tra dễ dàng (để thừa nhận hoặc bác bỏ); đồng thời có tác dụng giảm bớt tính nghệ thuật, tăng thêm tính khoa học và tính chính xác trong hành nghề của người thầy thuốc.
- Các thuyết đều cố vận dụng các thành tựu mới nhất của các khoa học khác: Cơ, Lý, Hóa, Sinh, Sinh lý, Giải phẫu. Vài ví dụ:

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

Thuyết hóa học (Sylvius 1614-1672): coi 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 (Stalil, 1660- 1734): các nhà sinh học hồi đó cho rằng các sinh vật có những hoạt động sống và không bị thối rữa là nhờ trong chúng có cái gọi là lực sống (vitalisme). Lực sống cũng chi phối sức khỏe và bệnh tật của cơ thể bằng lượng và chất của nó....

#### 1.4. Thế kỷ XVIII - XIX

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

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

Một số quan niệm chủ yếu:

- Thuyết bệnh lý tế bào: Wirchow là người sáng lập môn Giải phẫu bệnh cho rằng bệnh là do các tế bào bị tổn thương, hoặc các tế bào tuy lành mạnh nhưng thay đổi về số lượng (heterometric), về vị trí (heterotopic) và về thời điểm xuất hiện (heterocromic).
- Thuyết rối loạn hằng định nội môi: Claud Benard - nhà Sinh lý học thiên tài, người sáng lập môn Y học thực nghiệm (tiên thân của Sinh lý bệnh) - đã đưa thực nghiệm vào y học một cách hệ thống và sáng tạo, đã đề ra khái niệm "hằng định nội môi", thì cho rằng bệnh xuất hiện khi có rối loạn cân bằng này trong cơ thể.
- Muộn hơn, sang thế kỷ XIX - XX, Freud (1856-1939) và học trò cho rằng bệnh là do rối loạn và mất cân bằng giữa ý thức, tiềm thức, bản năng. Một quan niệm khác: Các học trò của Pavlov lạm dụng quá mức các công trình của ông thì cho rằng bệnh là kết quả của sự rối loạn hoạt động phản xạ của thần kinh cao cấp. Các khái niệm này có đóng góp nhất định trong một phạm vi nào đó, đồng thời cũng biểu hiện những thiên lệch.



## 2. QUAN NIỆM VỀ BỆNH HIỆN NAY

### 2.1. Những yếu tố liên quan

#### 2.1.1. Hiểu về bệnh qua quan niệm về sức 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 tính mục tiêu xã hội, "để phấn đấu", được chấp nhận rất rộng rãi.
- Tuy nhiên dưới góc độ y học, cần có những định nghĩa phù hợp và chặt chẽ hơn. Các nhà y học cho rằng "Sức khỏe là tình trạng lành lặn của cơ thể về cấu trúc, chức năng, cũng như khả năng điều hòa giữ cân bằng nội môi, phù hợp và thích nghi với sự thay đổi của hoàn cảnh".

#### 2.1.2. Những yếu tố để định nghĩa bệnh

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

- Sự tổn thương, lệch lạc, rối loạn trong cấu trúc và chức năng (từ mức phân tử, tế bào, mô, cơ quan đến mức toàn cơ thể). Một số bệnh trước kia chưa phát hiện được tổn thương siêu vi thể, nay đã quan sát được. Một số bệnh đã được mô tả đầy đủ cơ chế phân tử - như bệnh thiếu vitamin B1.
- Do những nguyên nhân cụ thể, có hại; đã tìm ra hay chưa tìm ra.
- Cơ thể có quá trình phản ứng nhằm loại trừ tác nhân gây bệnh, lập lại cân bằng, sửa chữa tổn thương. Trong cơ thể bị bệnh vẫn có sự duy trì cân bằng nào đó, mặc dù nó đã lệch ra khỏi giới hạn sinh lý. Hậu quả của bệnh tùy thuộc vào tương quan giữa quá trình gây rối loạn, tổn thương và quá trình phục hồi, sửa chữa;
- Bệnh làm giảm khả năng thích nghi với ngoại cảnh;
- Với người, có tác giả đề nghị thêm: bệnh làm giảm khả năng lao động và khả năng hoà nhập xã hội.

### 2.2. Mức trừu tượng và mức cụ thể trong định nghĩa bệnh

#### 2.2.1. Mức trừu tượng cao nhất khi xác định tổng quát về bệnh

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

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

"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 loại này đòi hỏi phải bao hàm được mọi trường hợp bệnh lý, từ rất nhỏ tới rất lớn. Nó giúp ta phân biệt bệnh tật với khỏe mạnh, mà đôi khi ranh giới giữa hai khái niệm đối lập này rất khó xác định (một thầy thuốc nổi tiếng đã nói: khó nhất là khẳng định một người là "hoàn toàn khỏe mạnh", không có một chút bất thường nào...).

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

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

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

Ví dụ: Quá trình viêm, tương tự ta có: sốt, u, rối loạn chuyển hóa... Trong giáo trình Sinh lý bệnh, chúng được xếp vào phân *Các quá trình bệnh lý điển hình*. Định nghĩa loại này bắt đầu có ứng dụng trong thực tiễn lâm sàng, đồng thời vẫn giúp ta khái quát hóa về bệnh.

### **2.2.3. Tăng mức cụ thể hơn nữa, khi ta cần xác định loại bệnh**

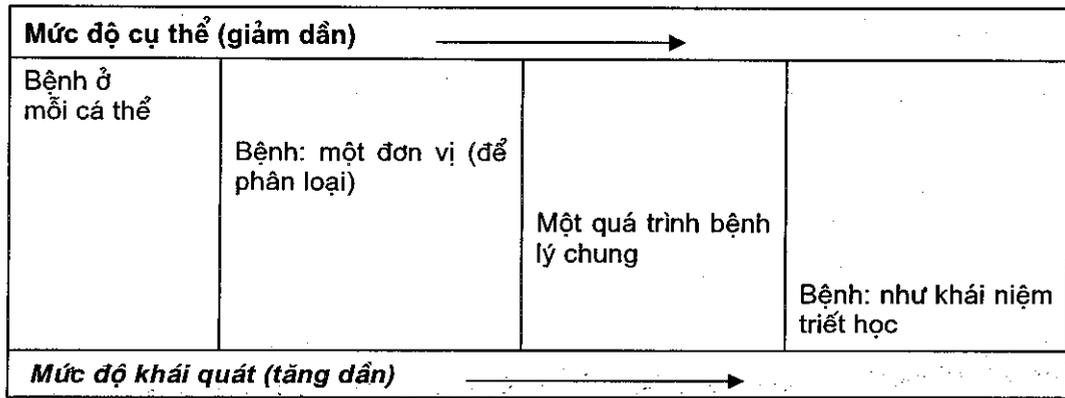
Nói khác, đó là quan niệm coi mỗi bệnh như một "đơn vị phân loại" (nosological unit). Ví dụ, khi ta nói: bệnh viêm phổi (không phải viêm nói chung), bệnh sốt thương hàn (không phải sốt nói chung), bệnh ung thư da (mà không phải quá trình u nói chung)...

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

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

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





Sơ đồ 2.1. Các định nghĩa bệnh từ khái quát đến cụ thể

#### 2.2.4. Cụ thể nhất là xác định bệnh ở mỗi bệnh nhân cụ thể

Dù một bệnh nào đó đã có định nghĩa riêng, ví dụ bệnh viêm phổi; nhưng viêm phổi ở bệnh nhân A không giống ở bệnh nhân B. Loại định nghĩa này rất có ích trong tác nghiệp hàng ngày. Nó giúp thầy thuốc chú ý đến đặc điểm của từng người bệnh riêng biệt.

### 2.3. Vài khái niệm và thuật ngữ liên quan

#### 2.3.1. Yếu tố xã hội và bệnh ở người

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

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

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

Ví dụ: Xã hội lạc hậu: đặc trưng bằng các bệnh nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng, xơ gan, ... Xã hội công nghiệp: nổi bật là chấn thương, tai nạn lao động và giao thông, béo phì, tim mạch, ung thư, bệnh tuổi già... Xưa, sốt rét rất phổ biến ở vùng Địa Trung Hải, nay hầu như không còn nữa. Tính chất bệnh lao ngày nay khác nhiều với lao được mô tả trước đây 30 năm.

#### 2.3.2. Cách xếp loại bệnh

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

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

- Cơ quan mắc bệnh: bệnh tim, phổi, gan... Mỗi loại bệnh loại này đã có riêng một chuyên khoa nghiên cứu và điều trị.
- Nguyên nhân gây bệnh: bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nghề nghiệp...
- Tuổi và giới: bệnh sản phụ, bệnh nhi, bệnh lão khoa...
- Sinh thái, địa dư: bệnh xứ lạnh, bệnh nhiệt đới...
- Bệnh sinh: bệnh dị ứng, bệnh tự miễn, sốt, bệnh có viêm...

### **2.3.3. Các thời kỳ của một bệnh**

Một bệnh cụ thể gồm 4 thời kỳ: ủ bệnh, khởi phát, toàn phát, kết thúc (xem bài Khái niệm bệnh sinh)

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

#### **a. 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: trong bỏng, tác nhân gây bệnh - là nhiệt độ cao - chỉ tác dụng trong vài phút, nhưng quá trình bệnh lý ở người bị bỏng diễn ra hàng tháng. Viêm, sốt, dị ứng, mất máu, u... đều có quá trình bệnh lý riêng của chúng.

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

Thường thì trạng thái bệnh lý là hậu quả của quá trình bệnh lý (vết thương đưa đến sẹo, loét dạ dày đưa đến hẹp môn vị, chấn thương đưa đến cụt chi...). Đôi khi, trạng thái bệnh lý chuyển thành quá trình bệnh lý (vết loét mạn tính ở dạ dày chuyển thành ung thư).

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



## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phân tích các yếu tố chi phối về khái niệm bệnh?
2. Nhận xét khái niệm về bệnh của các thời kỳ nguyên thủy, văn minh cổ đại và thời kỳ Trung cổ?
3. Hãy nêu vai trò của Hyppocrate trong y học?
4. Từ quan niệm về sức khỏe hãy phân tích các yếu tố cần đề cập khi định nghĩa về bệnh?
5. Thế nào là một bệnh, thế nào là một quá trình bệnh lý? Cho ví dụ và ứng dụng thực tiễn?
6. Thế nào là một trạng thái bệnh lý? Cho ví dụ?
7. Bệnh có tính chất là một cân bằng kém bền vững là thế nào? Cho ví dụ, ứng dụng trong thực hành lâm sàng?
8. Bệnh hạn chế khả năng thích nghi của cơ thể? Biện pháp và thái độ ứng xử cần và nên làm đối với người bệnh?
9. Bệnh hạn chế khả năng lao động như thế nào? Ứng dụng trong phòng và chữa bệnh?
10. Nêu và phân tích cách xếp loại bệnh?

# KHÁI NIỆM VỀ BỆNH NGUYÊN

## MỤC TIÊU

1. *Nêu được các ưu, nhược điểm chính của các thuyết bệnh nguyên trong quá khứ.*
2. *Trình bày được quan niệm hiện nay về bệnh nguyên, quy luật nhân quả giữa nguyên nhân và bệnh.*
3. *Trình bày cách xếp loại đại cương về nguyên nhân gây bệnh.*

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Từ thời kỳ 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.

### 1.1. Định nghĩa

Bệnh nguyên học 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 học 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 bệnh và trị bệnh có hiệu quả. Nhiều bệnh dù chưa tác động được vào nguyên nhân, nhưng vẫn phòng được bệnh nhờ hạn chế các điều kiện thuận lợi. Ví dụ, biết muỗi là vật trung gian truyền virus gây bệnh sốt xuất huyết, tuy chưa có thuốc trị nguyên nhân nhưng vẫn có thể phòng bệnh này (bằng cách hạn chế vai trò của điều kiện: diệt bọ gậy, muỗi, vệ sinh môi trường, nằm màn...).



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

### 1.2.1. Thuyết một nguyên nhân

Thuyết một nguyên nhân hay là thuyết nguyên nhân đơn thuần (monocausalisme): cho rằng mọi bệnh đều do một nguyên nhân (do vi khuẩn). Thuyết này ra đời sau khi Pasteur, Kock cùng với các học trò lần lượt tìm ra nhiều vi khuẩn gây bệnh, đã đem lại hiệu quả rất lớn trong phòng và chữa bệnh, khiến mọi người suy đoán sai “bệnh nào cũng đều do vi khuẩn”.

Song, về sau sự tiến bộ của y học cho thấy có rất nhiều bệnh không do vi khuẩn gây ra: cao huyết áp, sốc chấn thương (gãy xương kín), sốc điện, sốc bỏng... Thậm chí, trong một số trường hợp có mặt vi khuẩn nhưng không có điều kiện thuận lợi thì bệnh không phát sinh. Vi khuẩn lao khó có khả năng gây lao phổi ở một cơ thể khỏe mạnh, cường tráng, dinh dưỡng đầy đủ, lao động và sinh hoạt điều độ, vệ sinh...

Sự cực đoan của thuyết này đã phân nào kìm hãm sự tiến bộ của y học (ví dụ biết chữa bệnh Beri-Beri bằng cám gạo nhưng vẫn nghĩ rằng bệnh đó do vi khuẩn), gây hoang mang khi tìm thấy vi khuẩn nhưng chưa có thuốc đặc trị. Người thầy thuốc điều trị bệnh phiến diện, chỉ tập trung diệt vi khuẩn, không quan tâm tìm các nguyên nhân khác.

### 1.2.2. Thuyết điều kiện gây bệnh

Ngược lại thuyết trên, thuyết này cho rằng bệnh sinh ra do tác dụng tổng hợp của tất cả các điều kiện, trong đó mỗi điều kiện đều quan trọng như nhau (nguyên nhân chỉ là một điều kiện trong các điều kiện). Ví dụ, có người cho rằng bệnh lao phát sinh do các yếu tố sau đây đồng thời tác động: vi khuẩn lao, ăn uống thiếu thốn, lao động nặng nhọc, nhà cửa tối tăm ẩm thấp, môi trường ô nhiễm... Đúng ra, phải coi vi khuẩn lao là nguyên nhân (thiếu nó sẽ không thể có bệnh lao), các yếu tố còn lại chỉ là điều kiện.

Thuyết này có những hạn chế và tiêu cực: tư tưởng chờ đợi có đủ biện pháp mới phòng được bệnh. Ví dụ, có người cho rằng phải chờ đợi nhiều năm nữa mới tiêu diệt được bệnh giun đũa.

### 1.2.3. Thuyết thể tạng

Thuyết này cho rằng bệnh là do thể tạng. Sự quan sát cho thấy cùng tiếp xúc với vi khuẩn lao, có người rất dễ mắc, có người không thể mắc. Ngoài ra, một số bệnh di truyền có tính tự phát, không cần một nguyên nhân hay điều kiện cụ thể nào. Cùng bị một bệnh nhưng mức độ nặng nhẹ tùy vào thể tạng của từng người. Những điều đó là một thực tế, nhưng dựa vào đó để đi đến một “thuyết” thì rất sai lầm.

Y học hiện đại công nhận có “tạng”, kể cả có tạng dễ mắc bệnh này và khó mắc bệnh khác, nhưng không phải bệnh nào cũng phụ thuộc vào tạng -

như một định mệnh. Thuyết này không coi trọng vai trò của bệnh nguyên, các yếu tố ngoại cảnh và các yếu tố nội tại đối với bệnh.

## **2. QUAN NIỆM HIỆN NAY VỀ BỆNH NGUYÊN**

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

### **2.1. Quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh**

#### **2.1.1. Nguyên nhân**

Nguyên nhân là yếu tố quyết định gây ra bệnh, bệnh không tự nhiên sinh ra mà phải có nguyên nhân. Hiện nay, có những bệnh chưa tìm ra nguyên nhân nhưng chắc chắn sẽ tìm ra được trong tương lai.. Nói khác, có bệnh (hậu quả) thì phải có nguyên nhân.

Nguyên nhân quyết định tính đặc hiệu của bệnh, vi khuẩn lao gây ra bệnh lao, Hansen gây ra bệnh phong, HIV gây ra AIDS. Mặt khác, để gây được bệnh, nguyên nhân phải đạt được một mức độ nhất định về số lượng, độc lực và phải có những điều kiện nhất định hỗ trợ nó.

#### **2.1.2. Điều kiện**

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

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

Trong thực tế cần chú ý: nguyên nhân của bệnh này lại đóng vai trò là điều kiện của bệnh kia và ngược lại: dinh dưỡng thiếu thốn là nguyên nhân của bệnh suy dinh dưỡng, nhưng lại là điều kiện gây ra bệnh lao.

### **2.2. Quy luật nhân quả giữa nguyên nhân và bệnh**

- Mỗi bệnh (hậu quả) đều có nguyên nhân: Nguyên nhân có trước, bệnh có sau. Đến nay, y học đã tìm ra được nguyên nhân đích thực của nhiều bệnh khác nhau. Gần đây, đã tìm ra nguyên nhân bệnh bò điên, bệnh cúm gà lây sang người, bệnh suy giảm trí nhớ (đều do virus).
- Có nguyên nhân, nhưng không phải bao giờ cũng có hậu quả (bệnh): Nhiều trường hợp có mặt nguyên nhân nhưng không gây được bệnh vì không có các điều kiện thuận lợi. Phản ứng tính của mỗi loài, mỗi cá thể rất khác nhau, một yếu tố gây bệnh thường thay đổi tính chất và mức độ



gây hại ở các cá thể khác nhau. Điều này rất có ý nghĩa đối với thực hành: Những bệnh chưa tìm được nguyên nhân, chưa có thuốc điều trị đặc hiệu thì người ta tìm cách loại trừ các điều kiện thuận lợi giúp chúng gây bệnh. Hiện nay vì chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, cho nên việc phòng nhiễm HIV/AIDS, phòng bệnh đậu mùa, viêm gan... đang theo hướng này.

- Một nguyên nhân có thể gây ra nhiều hậu quả (nhiều bệnh) khác nhau: Tùy nơi thâm nhập, tùy điều kiện cụ thể, một nguyên nhân có thể gây ra nhiều bệnh: Tụ cầu vào ruột gây tiêu chảy, vào da gây áp xe, vào máu gây nhiễm khuẩn huyết. Vi khuẩn lao gây ra những thể bệnh khác nhau ở phổi, thận, màng bụng, màng não, cột sống, khớp...
- Một bệnh (hậu quả) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra: Các nguyên nhân khác nhau có thể gây ra cùng một hậu quả (một bệnh). Lỵ có thể do amip hoặc do Shigella đều có các triệu chứng lâm sàng tương tự nhau. Thiếu máu, viêm họng, đau mắt là những bệnh do rất nhiều nguyên nhân gây ra.

### 3. XẾP LOẠI CÁC YẾU TỐ BỆNH NGUYÊN

Bệnh nguyên được xếp thành hai nhóm lớn: nguyên nhân bên ngoài và nguyên nhân bên trong.

#### 3.1. Nguyên nhân bên ngoài

##### 3.1.1. Cơ học, vật lý

Chấn thương: tai nạn lao động, tai nạn giao thông, tai nạn chiến tranh, sức ép bom mìn. Yếu tố cơ học thường gây tổn thương các mô, cơ quan đưa đến dập nát, gãy, mất máu, sốc.

- Nhiệt độ quá nóng, quá lạnh: gây bỏng, thoái hóa các protein, enzym..
- Bức xạ ion hóa: gây rối loạn chuyển hóa, tổn thương DNA..
- Điện: tùy thuộc điện áp, nơi tiếp xúc, thời gian tiếp xúc, có thể bị cơ cơ, bỏng, cháy, sốc...
- Thay đổi áp suất:

Bệnh lên cao: càng lên cao áp suất khí quyển càng giảm, không khí càng loãng dẫn đến tình trạng thiếu oxy.

Bệnh thùng lặn: để đuổi nước ra khỏi thùng lặn, công nhân lặn phải làm việc trong điều kiện áp suất cao. Khi lên mặt nước, nếu không từ từ nới hạ dần áp lực thùng xuống mà hạ đột ngột sẽ gây tai biến tắc mạch máu do bọt khí nitơ. Cơ chế: nitơ trong máu luôn ở dạng hoà tan, biến thành bọt khí áp suất hạ xuống đột ngột.

- Tiếng ồn: gây điếc, suy nhược thần kinh.

### 3.1.2. Hóa học

Tùy tính chất, nồng độ, nơi tiếp xúc, thời gian tiếp xúc mà gây ra các tổn thương tại chỗ hoặc toàn thân: bỏng, cháy, hoại tử, tan máu, rối loạn chuyển hóa, nhiễm độc, suy chức năng các cơ quan...

- Các acid, kiềm, muối kim loại nặng.
- Các chất vô cơ: chì, thủy ngân, arsenic...
- Các hợp chất hữu cơ: benzen, hợp chất clo...
- Các hóa chất độc như thuốc trừ sâu, diệt cỏ, phân bón, các hóa chất bảo quản lương thực và thực phẩm, các hóa chất tăng trưởng vật nuôi cây trồng, dược phẩm, hóa mỹ phẩm... Dioxin, chất siêu độc đối với môi trường sinh thái và sức khỏe con người mà Mỹ sử dụng trong chiến tranh Việt Nam đã và đang để lại những hậu quả nặng nề cho sức khỏe nhân dân ta.

### 3.1.3. Sinh học

Nhiều động thực vật trực tiếp gây bệnh cho người hoặc trung gian truyền bệnh cho người.

Đứng hàng đầu là các vi khuẩn, virus, ký sinh trùng.

Động vật: rắn độc...

### 3.1.4. Yếu tố xã hội

Cơ cấu bệnh tật liên quan đến sự phát triển của xã hội (bệnh khác nhau giữa các xã hội tiên tiến hay lạc hậu). Bệnh nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng thường có tỷ lệ cao ở các nước chậm phát triển, kinh tế nghèo nàn, dân trí thấp. Bệnh tim mạch, ung thư nổi lên ở các xã hội phát triển cao.

Nhiều bệnh liên quan đến tâm lý: bệnh hoang tưởng, tự kỷ ám thị.

Nhiều bệnh liên quan đến môi trường sống: tiếng ồn, stress, tai nạn giao thông... ở xã hội công nghiệp.

## 3.2. Nguyên nhân bên trong

### 3.2.1. Yếu tố di truyền

Đã từ lâu, người ta phát hiện được một số bệnh có tính gia đình, hay họ tộc và truyền cho nhiều thế hệ. Kỹ thuật sinh học phân tử đã xác định được trong nhân tế bào của người bệnh mang sẵn gen bệnh do thế hệ trước truyền cho.

Một số dị tật bẩm sinh: thừa ngón tay, sứt môi, hở hàm ếch..., có thể di truyền hoặc không di truyền.

Đến nay, cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh di truyền đã được sáng tỏ. Các yếu tố bên ngoài: tia xạ, hóa chất, vi khuẩn và độc tố vi khuẩn, virus... tác

động lên nhân tế bào gây ra các biến đổi trong cấu trúc dẫn đến các biểu hiện bệnh lý. Nếu bị tác động ở thời kỳ phôi thai (giai đoạn phát triển, phân bào mạnh) thường gây ra một số dị tật bẩm sinh, nhiều trường hợp dị tật có khả năng di truyền.

Sự phát triển mạnh mẽ các kỹ thuật sinh học phân tử như công nghệ tháo lắp gen, cài ken gen... để thay gen bệnh đang là một hướng điều trị gen học đối với một số bệnh do đột biến gen.

### **3.2.2. Yếu tố thể tạng**

Thể tạng là tổng hợp các đặc điểm về chức năng và hình thái của cơ thể, hình thành trên cơ sở di truyền, làm cho mỗi cá thể có tính phản ứng đặc trưng đối với các yếu tố kích thích. Trước một yếu tố gây bệnh, tùy theo tạng mà mỗi cơ thể phản ứng lại một cách khác nhau.

Thể tạng khá ổn định ở mỗi cá thể, có thể di truyền ở mức độ nào đó. Để đơn giản, nhiều tác giả đã cố phân ra các loại thể tạng, tuy nhiên sự phân loại thể tạng vẫn chưa thống nhất. Đã có nhiều bảng phân loại được đưa ra, người ta hay nói tới tạng dễ dị ứng, tạng dễ tiết dịch nhầy, tạng dễ béo phì hay tạng dễ hưng phấn thần kinh...

## **TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Bệnh nguyên học là môn học nghiên cứu những gì? Vai trò quan trọng của bệnh nguyên?
2. Hãy kể 3 thuyết về bệnh nguyên trong quá khứ?
3. Giải thích mối quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh?
4. Hãy giải thích quy luật nhân quả giữa nguyên nhân và hậu quả (bệnh)? Cho ví dụ?
5. Xếp loại các yếu tố bệnh nguyên, cho ví dụ?
6. Thể tạng là gì? Vai trò của thể tạng trước các nguyên nhân gây bệnh?
7. Nguyên nhân là yếu tố quyết định của bệnh, cho ví dụ? ứng dụng thực tiễn?
8. Điều kiện là yếu tố tạo thuận lợi cho nguyên nhân phát huy tác dụng. Cho ví dụ? ứng dụng thực tiễn?
9. Một nguyên nhân có thể gây ra nhiều hậu quả (bệnh)? Ngược lại một hậu quả (bệnh) có thể do nhiều nguyên nhân gây ra? Cho ví dụ?
10. Hãy vận dụng sự hiểu biết về mối quan hệ giữa nguyên nhân và điều kiện gây bệnh ứng dụng trong thực hành phòng và chữa bệnh?



## KHÁI NIỆM VỀ BỆNH SINH

### MỤC TIÊU

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

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh sinh học là môn học nghiên cứu quy luật phát sinh, phát triển, kết thúc của bệnh. Bệnh sinh học nghiên cứu bệnh xảy ra như thế nào, diễn biến và kết thúc ra sao, tuân theo những quy luật nào (?).

Hiểu được quy luật diễn biến của bệnh, người thầy thuốc chủ động ngăn chặn được những diễn biến xấu của bệnh (biến chứng), hạn chế các tác hại do bệnh gây ra (di chứng).

Bệnh sinh liên quan chặt chẽ với bệnh nguyên. Diễn biến của bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó đáng chú ý nhất là: tác nhân gây bệnh (bệnh nguyên, ngoại cảnh) và phản ứng tính của cơ thể người bệnh (bên trong).

### 2. VAI TRÒ CỦA BỆNH NGUYÊN TRONG QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

#### 2.1. Vai trò của bệnh nguyên

Bệnh nguyên bao giờ cũng có trước, bệnh sinh xuất hiện sau. Bệnh nguyên có thể đóng vai trò mở màn hoặc vừa mở màn vừa dẫn dắt quá trình diễn biến của bệnh sinh.

##### 2.1.1. Bệnh nguyên chỉ là tác nhân mở màn cho bệnh sinh

Có nhiều bệnh, bệnh nguyên chỉ có vai trò mở màn, khi bệnh đã phát sinh thì bệnh nguyên hết vai trò, còn bệnh sinh tự diễn biến và kết thúc.

Bỏng sẽ diễn biến nhiều ngày, nhiều tuần, mặc dù yếu tố gây bỏng (lửa, điện) chỉ có mặt rất ngắn. Tác nhân cơ học như chấn thương, tai nạn giao

thông, sức ép... chỉ tác động vào cơ thể trong chốc lát rồi hết nhưng nạn nhân có thể bị sốc và bệnh diễn ra trong nhiều giờ nhiều ngày.

Điều trị các bệnh này không phải tìm cách loại trừ nguyên nhân gây bệnh, mà phải điều trị theo cơ chế bệnh sinh (điều trị các diễn biến và biến chứng của bệnh).

### **2.1.2. Bệnh nguyên tồn tại trong suốt quá trình bệnh sinh**

Sau khi gây được bệnh, bệnh nguyên vẫn tiếp tục dẫn dắt quá trình bệnh sinh cho đến khi bệnh kết thúc. Nếu điều trị loại trừ được bệnh nguyên, bệnh sinh cũng ngừng diễn biến (khỏi bệnh).

Bệnh nhiễm các chất độc và đa số các bệnh nhiễm khuẩn thuộc loại này. Người thầy thuốc vừa phải tìm cách trung hòa các chất độc, loại trừ chất độc, loại trừ vi khuẩn (loại trừ bệnh nguyên), vừa phải điều trị các diễn biến xấu và các biến chứng của bệnh (điều trị bệnh sinh).

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.

## **2.2. Một số yếu tố của bệnh nguyên ảnh hưởng đến quá trình bệnh sinh**

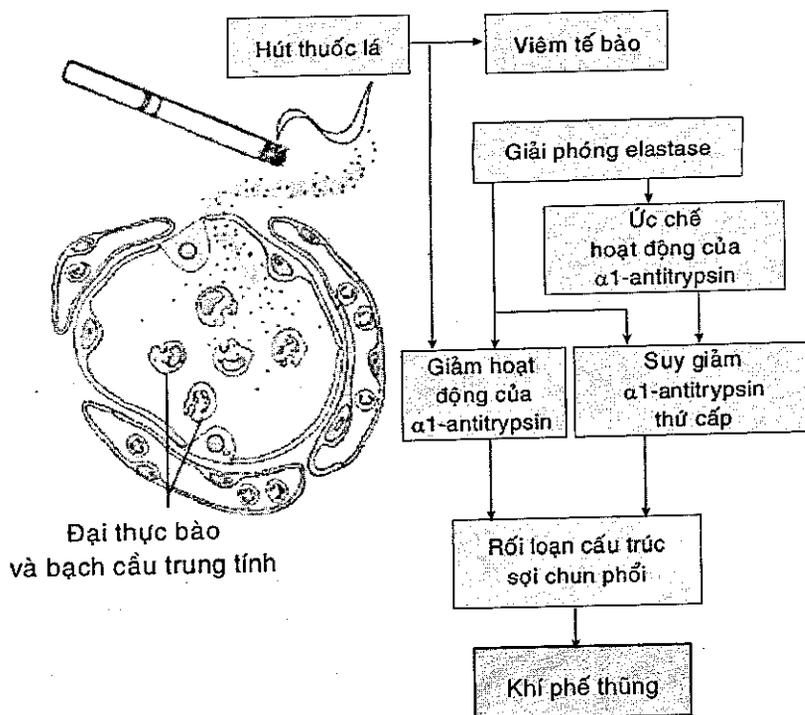
Cùng một yếu tố bệnh nguyên, nhưng tính chất, liều lượng, cường độ, độc lực, nơi xâm nhập... khác nhau có thể gây quá trình diễn biến cũng như tình trạng bệnh (bệnh sinh) khác nhau.

### **2.2.1. Số lượng, cường độ, độc lực của bệnh nguyên**

Yếu tố gây bệnh không những phải có số lượng, mật độ nhất định mà phải có cường độ, độc lực đủ mạnh tới một mức nào đó thì mới gây được bệnh (xem bài Bệnh nguyên). Tuy nhiên, nếu thay đổi các tính chất trên, diễn biến của bệnh có thể rất khác nhau. Ví dụ, dòng điện có cường độ mạnh gây bệnh toàn thân và cấp diễn (ngừng tim, ngừng thở), còn dòng điện có cường độ yếu có thể gây bỏng tại chỗ. Cùng là nicotin, nếu đưa vào cơ thể một lượng lớn qua đường hô hấp thì sẽ xảy ra ngộ độc cấp, lượng đó chia ra liều nhỏ, kéo dài sẽ gây viêm phế quản mạn tính, giảm khả năng đề kháng, và có thể gây ung thư phổi.

Có những yếu tố có cường độ thấp nhưng tác động liên tục trong thời gian dài cũng gây được bệnh như tiếng ồn, ngộ độc rượu mạn tính (đã nói trong bài bệnh nguyên).





Hình 4.1. Cơ chế bệnh sinh của khí phế thũng do hút thuốc lá

### 2.2.2. 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 và mức độ trầm trọng khác nhau khi chúng xâm nhập vào các bộ phận khác nhau của cơ thể vì mỗi cơ quan bộ phận có các chức năng và phản ứng tính khác nhau. Vi khuẩn lao vào phổi gây bệnh phổi (mạn), vào màng não gây bệnh màng não (cấp), vào thận gây bệnh thận, bệnh cảnh lâm sàng và mức độ nguy hiểm có khác nhau. Tụ cầu vào da gây áp xe, vào ruột gây tiêu chảy - nghĩa là bệnh sinh khác hẳn nhau. Cùng một cường độ va đập nhưng vào sọ não thì bệnh sinh khác so với vào tay chân.

Cùng một nồng độ bệnh nguyên (hơi độc, hóa chất độc, bụi...), cùng nơi tiếp xúc, nếu thời gian càng dài thì nói chung bệnh càng nặng.

## 3. YẾU TỐ BÊN TRONG VÀ BÊN NGOÀI CƠ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

### 3.1. Yếu tố bên trong

Trong những điều kiện như nhau, bệnh sinh ở mỗi cá thể có thể khác nhau. Điều này phụ thuộc vào giới, tuổi và vào tính phản ứng của từng cơ thể.

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

### 3.1.1. Thần kinh, tâm thần

- Trạng thái võ não: Trạng thái hưng phấn hay ức chế của vỏ não làm thay đổi bộ mặt của bệnh sinh. Thực nghiệm gây sốc truyền máu khác loài, hoặc gây sốt, cho thấy: bệnh cảnh xảy ra ồn ào ở con vật không gây mê, nhưng xảy ra một cách lặng lẽ hơn ở con vật gây mê. Trạng thái hưng phấn dễ bị các stress hơn trạng thái ức chế.
- Trạng thái thần kinh: Loại thần kinh yếu thường kém chịu đựng, một yếu tố kích thích nhẹ cũng có thể gây bệnh. Loại thần kinh mạnh nhưng không bằng cũng dễ bị rối loạn nặng nề trước một số tác nhân gây bệnh. Hệ thần kinh giao cảm chi phối các phản ứng đề kháng tích cực, giúp cơ thể huy động năng lượng chống lại tác nhân gây bệnh khi cần thiết. Hệ phó giao cảm có vai trò tạo ra trạng thái trấn tĩnh, tiết kiệm năng lượng, tăng chức năng tiêu hóa. Người cường giao cảm dễ bị stress hơn.
- Yếu tố tâm lý: Lời nói, thái độ của những người xung quanh, đặc biệt là của người thầy thuốc ảnh hưởng tốt hoặc xấu đến tâm lý và diễn biến bệnh. Lời nói ân cần, thông cảm, thái độ nhẹ nhàng, lịch sự khi giao tiếp của thầy thuốc làm cho người bệnh yên tâm, tin tưởng, bệnh sẽ mau lành, tăng khả năng chịu đựng và tự cơ thể đấu tranh được với bệnh tật. Tâm lý liệu pháp nhiều khi có hiệu quả hơn thuốc.

### 3.1.2. Nội tiết

Các hormon có ảnh hưởng rõ rệt tới bệnh sinh. Cùng một bệnh, nhưng tình trạng nội tiết khác nhau có thể làm bệnh diễn biến và nặng nhẹ khác nhau. Ví dụ, người có xu hướng cường giáp dễ bị sốt cao khi nhiễm khuẩn.

- ACTH và corticoid: Có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, đặc biệt đối với viêm có cường độ mạnh. Chúng còn có tác dụng: Giảm tính thấm mao mạch, giảm phù nề và tiết dịch, ức chế thực bào, ức chế hình thành tổ chức liên kết và tổ chức hạt (hình thành sẹo), tăng thoái hóa mô lympho, ức chế tạo kháng thể. Cần chú ý hạn chế dùng ACTH và corticoid đối với người bệnh suy kiệt, đối với bệnh nhân nhiễm các vi khuẩn chưa có kháng sinh đặc trị.
- STH và aldosteron: Đối lập với ACTH và corticoid, tăng cường độ viêm, tăng sinh mô liên kết, tăng tạo kháng thể, điều hòa nước và điện giải, chống hoại tử. Do đó rất có lợi khi cần tăng cường phản ứng viêm, tăng cường miễn dịch, tăng tạo sẹo, chống hoại tử.
- Thyroxin: Tác dụng tăng chuyển hóa cơ bản, tăng tạo nhiệt, do vậy có vai trò trong phản ứng tạo cơn sốt, huy động năng lượng (chống giảm thân nhiệt, chống nhiễm khuẩn).

### 3.1.3. Tuổi và giới

Cùng một bệnh, nhưng diễn biến có thể khác nhau tùy thuộc tuổi và giới. Ví dụ, cùng là sốt 40°C, nhưng trẻ em dễ bị co giật hơn. Cùng là bệnh lupus

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

### 3.2. Yếu tố bên ngoài

#### 3.2.1. Môi trường

Địa lý, khí hậu, thời tiết... ảnh hưởng rõ rệt đến quá trình phát sinh, phát triển của bệnh. Thực tế cho thấy, cùng là một bệnh, nhưng có thể nặng hơn về mùa lạnh, ví dụ sốt, mất máu, viêm phổi. Nhiều bệnh dễ xuất hiện ở mùa lạnh, một số bệnh xuất hiện ở mùa nóng hoặc khi thời tiết thay đổi đột ngột (liên quan tính cảm nhiễm và đề kháng của cơ thể). Đất, nước, không khí ô nhiễm, điều kiện sống chật chội, ẩm thấp... ngoài việc sẽ gây thêm bệnh tật (với tư cách *điều kiện gây bệnh* - đã nói ở bài Bệnh nguyên), còn có thể ảnh hưởng tới bệnh sinh một số bệnh.

#### 3.2.2. Yếu tố xã hội

Chế độ xã hội, trình độ văn hóa, dân trí... cũng ảnh hưởng đến cơ cấu và tình hình bệnh tật của quần thể dân cư (như các yếu tố bệnh nguyên và điều kiện gây bệnh); ngoài ra còn có thể có vai trò trong bệnh sinh.

#### 3.2.3. Chế độ dinh dưỡng: Đối và dịch thường đi đôi với nhau.

Chế độ ăn thiếu chất, nhất là thiếu protein, năng lượng và các chất vi lượng (vitamin) hoặc mất cân đối trong khẩu phần ăn sẽ làm giảm khả năng đề kháng của cơ thể và dễ bị bệnh. *Suy dinh dưỡng - khả năng đề kháng - nhiễm khuẩn* liên quan chặt chẽ với nhau. Dinh dưỡng thiếu thốn không những kém phát triển về tâm vóc, thể lực mà thiếu nguyên liệu và năng lượng để hoạt động và tổng hợp các chất như: kháng thể, bổ thể, enzym, nội tiết tố..., do đó sức đề kháng giảm dễ bị nhiễm khuẩn. Trẻ em suy dinh dưỡng protein - năng lượng thường bị các bệnh nhiễm khuẩn như: phế quản phế viêm, tiêu chảy... Tất cả thuộc bệnh nguyên và điều kiện gây bệnh (xem bài Bệnh nguyên). Còn ở đây, chúng ta nhấn mạnh rằng các yếu tố trên có thể ảnh hưởng đến bệnh sinh. Ví dụ, cùng là nhiễm khuẩn trong những hoàn cảnh như nhau, thì ở trẻ suy dinh dưỡng có thể không sốt cao nhưng diễn biến xấu.

Vitamin là yếu tố vi lượng có vai trò quan trọng không thể thiếu được đối với cơ thể. Vitamin A có vai trò bảo vệ niêm mạc, thiếu nó cơ thể dễ bị viêm nhiễm hệ thống niêm mạc đường hô hấp, tiêu hóa. Trường hợp này, thiếu vitamin là nguyên nhân hoặc điều kiện gây bệnh (đã đề cập ở bài Bệnh nguyên). Người thiếu vitamin A có diễn biến khi nhiễm khuẩn khác hẳn cơ thể đủ vitamin A tuy cũng mắc bệnh đó.

Nhóm vitamin B tham gia quá trình oxy hóa tế bào, khi thiếu sẽ ảnh hưởng đến nhiều chức năng của hệ thần kinh, hệ hô hấp, hệ tạo máu, tiết dịch.. Beri-Beri là bệnh điển hình của thiếu vitamin B<sub>1</sub>.

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

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

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

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

#### **3.3.1. Toàn thân ảnh hưởng đến tại chỗ**

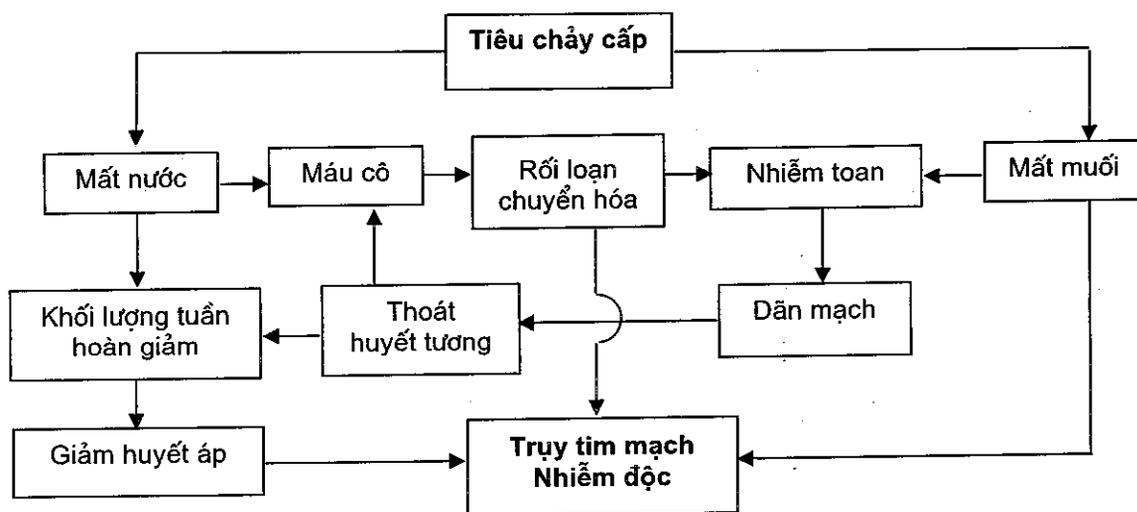
Trạng thái của từng cá thể (sức khỏe, tuổi tác, trạng thái thần kinh tâm thần, nội tiết...) ảnh hưởng đến sự phát sinh, phát triển, kết thúc của từng bệnh (xem phần phản ứng tính của cơ thể). Bệnh sinh trong quá trình liên sẹo một vết thương chịu ảnh hưởng rất rõ của thể trạng toàn thân. Do vậy nâng cao thể trạng cho người bệnh là một trong các quan điểm phòng và điều trị bệnh tật.

#### **3.3.2. Tại chỗ ảnh hưởng đến toàn thân**

Một bệnh tuy tại chỗ (ví dụ đau răng), với một cường độ nhất định nào đó sẽ gây ra đau đớn, mất ngủ, mệt mỏi, sốt (mụn, nhọt...), do vậy ảnh hưởng tới toàn thân. Đặc biệt, bệnh ở một số cơ quan có chức năng chi phối toàn thân (não, tim, phổi, gan, thận) lại càng dễ ảnh hưởng sâu sắc cho toàn cơ thể. Bệnh lý tại chỗ có thể gây dính (viêm ruột thừa), gây tắc (bạch hầu), gây hang hốc (lao phổi) qua đó ảnh hưởng đến toàn thân. Trong điều trị, dù là bệnh tại chỗ, vẫn phải kết hợp chữa toàn thân.

## **4. VÒNG XOẮN BỆNH LÝ**

Đa số các bệnh lý phức tạp thường diễn biến qua nhiều khâu, các khâu liên quan chặt chẽ với nhau, khâu trước là tiền đề làm xuất hiện khâu sau, và sau nữa. Tới một khâu nào đó nếu nó có tác dụng nuôi dưỡng khâu đầu tiên thì có thể hình thành trạng thái tự duy trì, do tạo ra một vòng khép kín, gọi là *vòng xoắn bệnh lý*. Rất khó loại trừ vòng xoắn bệnh lý một khi nó đã hình thành, nếu không tác động đồng thời vào nhiều khâu chủ yếu. Hiểu biết cơ chế bệnh sinh của một bệnh cụ thể là điều rất quan trọng trong điều trị bệnh đó, nhất là để nó khỏi hình thành vòng xoắn tự duy trì.



**Sơ đồ 4.1.** Vòng xoắn bệnh lý tiêu chảy cấp

Tiêu chảy cấp có thể tạo vòng xoắn bệnh lý nếu không điều trị đúng cách từ đầu. Khâu thứ nhất là mất nước và điện giải; từ đó gây giảm khối lượng tuần hoàn (máu cô đặc) và khâu tiếp nữa là sự quá tải của cơ tim và cơ mạch máu (nhằm duy trì huyết áp) - gọi chung là rối loạn huyết động học. Khâu tiếp sau là rối loạn chuyển hóa (do thiếu oxy) và nhiễm độc (do sản phẩm acid chuyển hóa và do thận không đủ áp lực đào thải nước tiểu), rồi đến biểu hiện thần kinh. Tóm lại, những khâu sau từ chỗ là hậu quả của những khâu đầu lại trở thành yếu tố nuôi dưỡng chúng. Trên đây là một sơ đồ, nhưng người học hãy dùng hiểu biết để tự tạo ra sơ đồ khác hình thành vòng xoắn bệnh lý.

Trong điều trị bệnh, thường chia ra:

- Điều trị triệu chứng: Sốt cao thì cho thuốc hạ nhiệt, đau nhiều thì cho thuốc giảm đau, cho lợi tiểu để giảm phù... Điều trị triệu chứng thường bị phê phán là điều trị đối phó, điều trị ngọn. Mặt khác, một số trường hợp điều trị triệu chứng (giảm đau) làm thay đổi và che lấp các triệu chứng chính của bệnh dẫn đến sai lầm trong chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên, trong một số trường hợp vẫn phải điều trị triệu chứng để giúp người bệnh tránh được các biến chứng nguy hiểm đến tính mạng: cho thuốc hạ nhiệt khi bị sốt cao để tránh mê sảng, co giật; cho thuốc giảm đau để phòng sốc, cho thuốc giảm ho để giảm phản ứng viêm họng...
- Điều trị nguyên nhân: Là điều trị gốc. Nhiều nguyên nhân gây bệnh đến nay đã có thuốc đặc trị. Vấn đề là phải tìm nguyên nhân để điều trị. Tuy nhiên, đến nay vẫn có nhiều bệnh chưa có thuốc điều trị nguyên nhân hoặc chưa rõ nguyên nhân.

- Điều trị theo cơ chế bệnh sinh: Điều trị theo cơ chế bệnh sinh là phương pháp điều trị khoa học và hiệu quả, đặc biệt đối với các bệnh mà bệnh nguyên chỉ làm nhiệm vụ mở màn (sốc chấn thương, sốc điện, sốc bỏng...), các bệnh chưa tìm được nguyên nhân hoặc tìm thấy nguyên nhân nhưng chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Người thầy thuốc phải có kiến thức, sự hiểu biết đầy đủ về quá trình phát sinh, phát triển, diễn biến của bệnh mới áp dụng được tốt phương pháp này.

## **5. DIỄN BIẾN CỦA QUÁ TRÌNH BỆNH SINH**

### **5.1. Thời kỳ tiềm tàng (ủ bệnh)**

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

### **5.2. Thời kỳ khởi phát**

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

### **5.3. Thời kỳ toàn phát**

Các triệu chứng xuất hiện rõ rệt và tương đối đầy đủ, người thầy thuốc chẩn đoán chính xác được bệnh. Thời gian toàn phát cũng phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Dựa vào tính chất và thời gian diễn biến để chia ra cấp, bán cấp.

### **5.4. Thời kỳ kết thúc bệnh**

Sau thời kỳ tiềm tàng (ủ bệnh), khởi phát, toàn phát, thì đến thời kỳ kết thúc của bệnh. Bệnh có nhiều cách kết thúc, từ khởi hoàn toàn cho đến tử vong. Các cách kết thúc chủ yếu của một bệnh là:

#### **5.4.1. Khởi bệnh**

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



Về mức độ lành bệnh, người ta chia ra:

- **Khỏi hoàn toàn:** hết hẳn bệnh, cơ thể hoàn toàn phục hồi trạng thái sức khỏe như khi chưa mắc bệnh. Nhiều cơ quan trong cơ thể có khả năng tái sinh rất mạnh (sự sinh sản tế bào máu): đó là cơ sở để giúp cơ thể khỏi bệnh hoàn toàn. Với bệnh của con người, thì khỏi hoàn toàn được đo bằng khả năng lao động và hòa nhập xã hội. Ví dụ, số lượng và chất lượng hồng cầu hoàn toàn hồi phục sau tai nạn mất máu cấp. Có ý kiến cho rằng không bao giờ cơ thể trở về trạng thái trước khi mắc bệnh mà ít nhiều có thay đổi (có lợi: tạo ra miễn dịch; hoặc có hại: suy giảm sức khỏe và tuổi thọ mặc dù không nhận ra).
- **Khỏi không hoàn toàn:** bệnh không hết hẳn, hoặc toàn trạng không thể trở về như khi chưa mắc bệnh; ví dụ, cánh tay bị thương yếu đi rõ rệt mặc dù vết thương đã lành hẳn, hoặc van tim đã được thay thế nhưng công suất của tim chưa thể như cũ. Nhiều cơ quan trong cơ thể có khả năng hoạt động bù rất mạnh (cơ thể vẫn không biểu hiện bệnh nếu mất 3/4 gan, 1,5 quả thận, 3/5 phổi...), do vậy nhiều trường hợp khỏi không hoàn toàn bị đánh giá sai là khỏi hoàn toàn (gan xơ, mất 50% tế bào nhu mô vẫn chưa có biểu hiện suy gan). Tuy nhiên, vẫn có nhiều trường hợp rất khó phân biệt với khỏi hoàn toàn; ví dụ: khi cắt bỏ một thận, thận thứ hai vẫn đảm bảo tốt chức năng đào thải (bệnh nhân vẫn lao động và hòa nhập xã hội tốt cho đến cuối đời).

Ngoài ra, khỏi không hoàn toàn còn gồm:

- **Để lại di chứng:** Bệnh đã hết, nhưng hậu quả về giải phẫu và chức năng thì vẫn còn lâu dài (sau viêm não, trí khôn sút giảm; gãy xương đã liền nhưng có di lệch, khó cử động; viêm nội tâm mạc đã hết nhưng để lại di chứng hẹp van tim; xuất huyết não đưa đến liệt một chi...). Nói chung, gọi là di chứng, nếu nó không diễn biến để tiến tới nặng thêm. Nhiều di chứng có thể khắc phục một phần hay toàn phần nhờ sự tiến bộ của y học.
- **Để lại trạng thái bệnh lý:** Diễn biến rất chậm, và đôi khi có thể xấu đi. Khó khắc phục. Ví dụ, do chấn thương, bị cắt cụt một ngón tay; vết thương còn để lại sẹo lớn...

#### 5.4.2. Tái phát, tái nhiễm, chuyển sang mạn tính

- Tái phát, tái nhiễm đều mắc lại bệnh cũ, nhưng: Tái phát là yếu tố gây bệnh vẫn tồn tại trong cơ thể mặc dầu đã khỏi bệnh, một lý do nào đó làm cơ thể suy nhược, đề kháng giảm sút... lại gây bệnh trở lại. Tái nhiễm là yếu tố gây bệnh từ ngoài xâm nhập trở lại.
- Chuyển sang mạn tính: Tức là giảm hẳn tốc độ tiến triển. Không kể những bệnh diễn biến mạn tính ngay từ đầu (xơ gan, vữa xơ động mạch), còn có những bệnh từ cấp tính chuyển sang mạn tính. Có thể có những thời kỳ được coi như đã khỏi, hoặc đã ngừng diễn biến, hoặc diễn biến hết sức chậm, nhưng sẽ tái phát và có thể có những đợt cấp (tiến triển nhanh hơn). Nhiều trường hợp bệnh mạn tính chưa có cách chữa, hoặc chỉ mong nó ngừng lại mà không mong nó lùi lại.



- Có bệnh không mạn tính (sốc, mất máu lớn, tả, điện giật...);
- Có bệnh lại rất dễ chuyển sang mạn tính (viêm đại tràng, ly amip, lao khớp...), mà nguyên nhân thường do:
  - + Yếu tố bệnh nguyên khó khắc phục (lao, ung thư);
  - + Cơ thể đề kháng kém;
  - + Sai lầm trong chẩn đoán (muộn) hoặc trong điều trị (sai).

### 5.4.3. Chết

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

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

#### Các giai đoạn chết:

- Quá trình tử vong, trong trường hợp điển hình, gồm 2 - 4 giai đoạn:
- Giai đoạn tiền hấp hối: Kéo dài nhiều giờ tới vài ngày, biểu hiện bằng khó thở, hạ huyết áp (60 mmHg), tim nhanh và rất yếu; tri giác giảm (có thể lú lẫn, hôn mê).
  - Giai đoạn hấp hối: Các chức năng dần dần suy giảm toàn bộ, kể cả có rối loạn (co giật, rối loạn nhịp tim, nhịp thở...). Kéo dài 2-4 phút (có thể ngắn hơn hoặc dài tới 10-15 phút).
  - Giai đoạn chết lâm sàng: Các dấu hiệu bên ngoài (về lâm sàng) của sự sống không còn nữa (thở, tim đập, co đồng tử...), do các trung tâm sinh tồn ở não ngừng hoạt động. Tuy nhiên, nhiều tế bào của cơ thể còn sống - kể cả não - thậm chí vẫn còn hoạt động chức năng. Ví dụ, bạch cầu vẫn thực bào. Nhiều trường hợp chết lâm sàng vẫn còn có thể hồi phục, nhất là nếu chết đột ngột ở một cơ thể không suy kiệt.
  - Giai đoạn chết sinh học: Não chết hẳn, điện não không còn, do vậy hết khả năng hồi phục. Tuy nhiên, những tế bào quen chịu đựng thiếu oxy vẫn còn sống và hoạt động khá lâu (phút, hay giờ). Cơ quan lấy ra còn có thể ghép cho cơ thể khác.
  - Cấp cứu - hồi sinh:
    - + Trường hợp chết đột ngột ở một cơ thể không suy kiệt, ví dụ do tai nạn (thường không có giai đoạn tiền hấp hối, còn giai đoạn hấp hối rất ngắn - hoặc không có) thì còn có thể hồi sinh khi đã chết lâm sàng, chủ yếu bằng hồi phục hô hấp (dùng máy, hoặc thổi ngạt), và nếu tim đã ngừng cũng cần khẩn trương hồi phục (kích thích bằng máy, hay bóp ngoài lồng ngực). Trái lại, chết sau một quá trình suy kiệt (thường hấp hối kéo dài) thì không thể áp dụng các biện pháp hồi sinh nói trên.



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

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Bệnh sinh học nghiên cứu những gì?
2. Bệnh nguyên mở màn cho bệnh sinh? Cho ví dụ ứng dụng?
3. Bệnh nguyên tồn tại trong suốt quá trình bệnh sinh? Cho ví dụ?
4. Phân tích các yếu tố bệnh nguyên chi phối quá trình bệnh sinh?
5. Phân tích vai trò thần kinh, tâm thần trong quá trình bệnh sinh?
6. Phân tích vai trò nội tiết trong quá trình diễn biến của bệnh?
7. Môi trường sống và dinh dưỡng ảnh hưởng thế nào đối với bệnh sinh?
8. Ảnh hưởng qua lại giữa toàn thân và tại chỗ trong quá trình diễn biến của bệnh?
9. Vòng xoắn bệnh lý: Định nghĩa, cho ví dụ một vòng xoắn bệnh lý? Ý nghĩa thực tiễn?
10. Trình bày các cách kết thúc của bệnh?

## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA GLUCID

### MỤC TIÊU

1. Trình bày vai trò của nội tiết, thần kinh trong điều hòa glucose máu
2. Trình bày nguyên nhân, biểu hiện và hậu quả của hạ glucose máu.
3. Trình bày bệnh nguyên, bệnh sinh của bệnh đái tháo đường typ I và typ II.
4. Nêu biến chứng và hậu quả của bệnh đái tháo đường.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

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

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

Glucid tham gia cấu tạo các tế bào và các chất khác: Pentose trong thành phần của acid nucleic (DNA, RNA), glucid phức tạp tham gia cấu tạo màng tế bào, màng các bào quan (glycoprotein, glycolipid); là nguồn nguyên liệu tổng hợp lipid và một số acid amin của cơ thể.

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

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

Các monosaccharid được hấp thu ngay từ đoạn đầu của ruột non. Sau khi hấp thu, các monosaccharid theo hệ thống tĩnh mạch của đến gan và phần lớn được giữ lại ở đây để chuyển thành dạng cao phân tử: glycogen dự trữ. Dù thu

nhận loại monosaccharid nào nhưng khi thoái hóa glycogen thì gan chỉ đưa vào máu một loại monosaccharid duy nhất, đó là glucose.

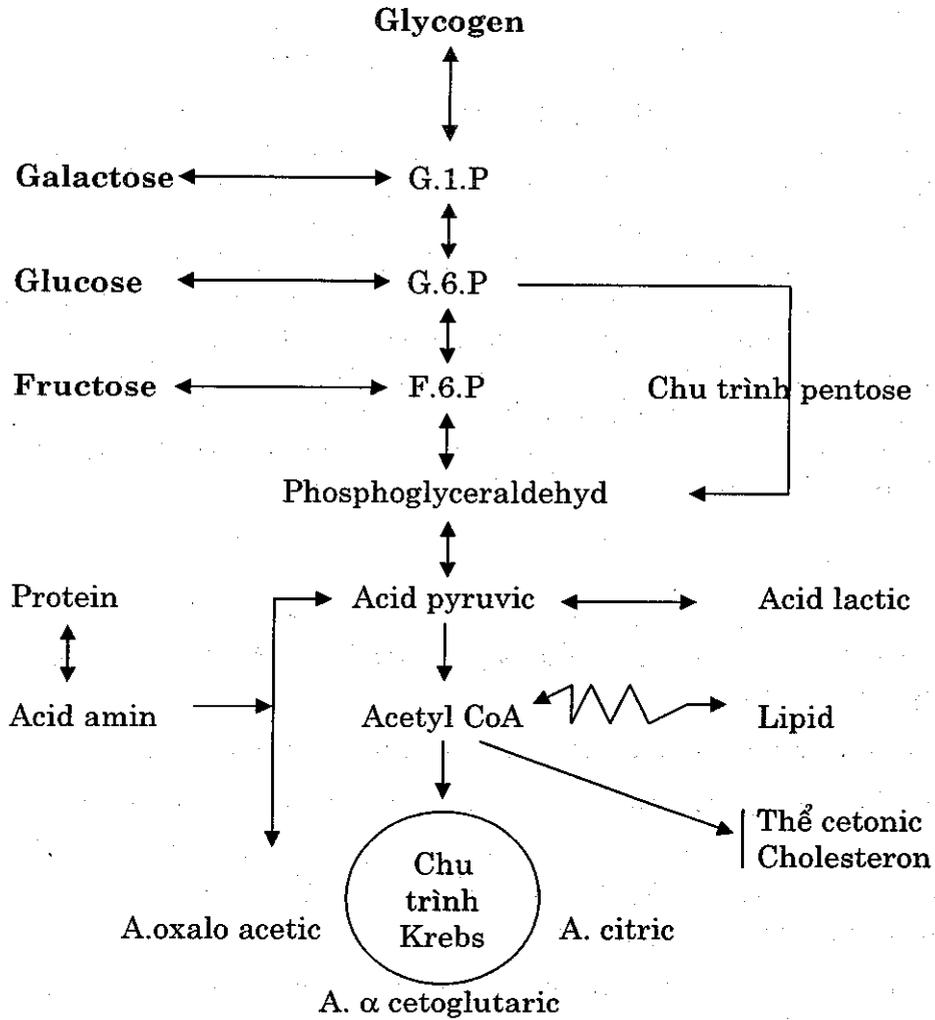
Glucose máu khuếch tán tự do qua thành mạch vào gian bào. Một số tế bào như hồng cầu, tế bào gan, tế bào não, glucose thấm vào một cách dễ dàng, không cần sự có mặt của insulin. Hầu hết các tế bào khác, muốn thu nhận được glucose thì đòi hỏi phải có insulin. Trong tế bào, glucose được chuyển ngay thành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

### 1.3. Chuyển hóa

Vào tế bào, glucose (cả fructose và galactose) biến thành glucose-6-phosphat (G6P). Tùy theo nhu cầu, tùy loại tế bào mà G6P có thể đi theo các con đường khác nhau:

- Tổng hợp thành glycogen dự trữ: chủ yếu xảy ra ở gan và cơ.
- Khử phosphat cung cấp lại glucose cho máu: xảy ra ở gan.
- Thoái biến thành acid pyruvic rồi acetyl CoA vào chu trình Krebs cho năng lượng,  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$ : xảy ra ở ty lạp thể của mọi tế bào: gọi là con đường đường phân (glycolyse).
- Tham gia chu trình pentose tạo acid béo: xảy ra ở gan và mô mỡ với sự hỗ trợ của insulin.

Oxy hóa glucose, chủ yếu theo con đường đường phân. Còn con đường pentose chỉ chiếm tỷ lệ 7-10%. Riêng ở hồng cầu, tế bào gan, tổ chức mỡ, tế bào tuyến sữa đang thời kỳ hoạt động thì glucose được oxy hóa theo con đường pentose chiếm ưu thế. Chu trình pentose cho  $\text{NADPH}_2$  (Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat), cung cấp hydro cho các phản ứng để tổng hợp acid béo, cholesterol, hormon steroid, cung cấp pentose phosphat là nguyên liệu tổng hợp acid nucleic. Ngoài ra  $\text{NADPH}_2$  còn có vai trò đặc biệt quan trọng: chống sự tự oxy hóa trong hồng cầu.



Sơ đồ 5.1. Các bước chủ yếu chuyển hoá glucid trong tế bào

#### 1.4. Điều hòa cân bằng glucose máu

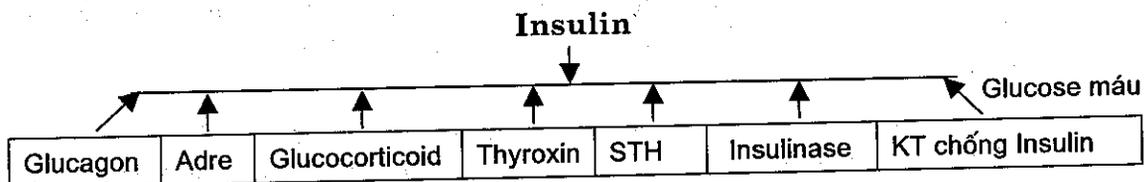
Nguồn cung cấp	Tiêu thụ
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucid thức ăn</li> <li>- Glycogen của gan: lượng glycogen dự trữ của gan có thể bổ sung và duy trì glucose máu trong 5 - 6 giờ.</li> <li>- Glycogen của cơ: cơ tạo a.lactic; về gan; tổng hợp lại thành glucose.</li> <li>- Tân tạo glucose từ sản phẩm chuyển hóa của protid.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thoái hóa trong tế bào cho năng lượng, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O.</li> <li>- Tổng hợp lipid, và một số acid amin.</li> <li>- Thải qua thận nếu glucose máu vượt quá 1,6 g/l.</li> </ul>

Bình thường, glucose máu khoảng 1 g/l. Khi cơ thể sử dụng nhiều glucid (lao động nặng, hưng phấn thần kinh, sốt, ...) thì glucose máu có thể lên tới 1,2 - 1,5 g/l. Khi nghỉ ngơi, ngủ, glucose máu có thể giảm tới 0,8 g/l. Nếu nồng độ ở máu vượt quá 1,6 g/l thì glucose bị đào thải qua thận, nếu giảm xuống dưới 0,6 g/l thì các tế bào thiếu năng lượng, có thể dẫn đến hôn mê. Bằng cơ chế điều hòa giữa lượng hấp thu và tiêu thụ, trực tiếp nhất là giữa sự bổ sung của gan và sự tiêu thụ, glucose máu người bình thường được duy trì ở mức thích hợp: 0,8 - 1,2 g/l. Hệ nội tiết và hệ thần kinh là những cơ quan trực tiếp điều hòa glucose máu.

#### 1.4.1. Vai trò điều hòa của nội tiết

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

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



##### a. Insulin

Do tế bào beta của đảo tụy tiết có tác dụng làm giảm glucose máu nhanh và mạnh. Tác dụng chung của insulin là làm glucose nhanh chóng vào tế bào và nhanh chóng được sử dụng (thoái hóa cho năng lượng, tổng hợp glycogen, tổng hợp lipid, acid amin).

Cơ chế chung là:

Gắn với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào đích, tạo nên chất trung gian (mediator) là oligoglycopeptid có tác dụng vận chuyển glucose vào tế bào; nó hoạt hóa hexokinase làm glucose nhanh chóng vào tế bào. Tăng khả năng thấm ion kali và phosphat vô cơ vào tế bào, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phosphoryl hóa và sử dụng glucose. Trực tiếp chuyển glycogen synthetase từ dạng không hoạt động sang dạng hoạt động để tổng hợp glycogen từ glucose, ức chế một số enzym xúc tác tân tạo đường như pyruvat carboxylase, làm giảm thoái hóa các chất có khả năng tạo ra glucose như: glycogen, lipid, protid.

##### b. Hệ đối kháng với insulin

Có tác dụng làm tăng glucose máu.

- Adrenalin: Kích thích tạo AMP vòng của tế bào đích, tăng hoạt hóa enzym phosphorylase ở gan làm tăng thoái hóa glycogen tạo glucose



nhANH chóng.

- Glucagon: Tác dụng tương tự như adrenalin nhưng chậm hơn và kéo dài hơn. Glucagon còn kích thích phân hủy mỡ do lipase được hoạt hóa bởi AMP vòng.
- Glucocorticoid: Tăng tân tạo glucose từ protid, đồng thời ngăn cản glucose thấm vào tế bào (trừ tế bào não). Tăng hoạt hóa gluco 6 phosphatase làm tăng giải phóng glucose ở gan vào máu.
- Thyroxin: Tăng hấp thu đường ở ruột, tăng phân hủy glycogen.
- STH: Tăng thoái hóa glycogen bằng cách ức chế enzym hexokinase. STH còn hoạt hóa insulinase.
- Insulinase và kháng thể chống insulin: Trực tiếp hủy insulin (gặp trong một số trường hợp bệnh lý).

### 1.4.2. Vai trò thần kinh

- Thí nghiệm cổ điển của Claude Bernard: Bernard châm vào não thất IV đã gây tăng glucose máu. Còn có thể gây được tăng glucose máu bằng phản xạ có điều kiện.
- Glucose máu tăng trong một số trường hợp hưng phấn vỏ não và hệ giao cảm (hồi hộp, xúc động, stress), được giải thích do tác dụng của adrenalin.
- Vai trò của vùng dưới đồi: đến nay người ta đã phát hiện được hai trung tâm (A và B) ở vùng dưới đồi tham gia điều hòa glucose máu thông qua nội tiết tố.
  - + Trung tâm A: Gồm những tế bào thần kinh, không cần sự có mặt insulin vẫn thu nhận được glucose từ máu. Trung tâm này đại diện cho các tế bào “không cần” insulin vẫn thu nhận được glucose (như: tế bào não, gan, hồng cầu). Khi glucose máu giảm xuống dưới 0,8 g/l thì trung tâm A bị kích thích làm tăng tiết glucagon, adrenalin, ACTH, LMH (Lipid mobilising hormon) để tăng tạo glucose và huy động lipid.
  - + Trung tâm B: Đại diện cho tất cả các tế bào còn lại của cơ thể, “phải có” insulin mới thu nhận được glucose. Các tế bào loại này sử dụng được thể ceton như là một nguồn năng lượng bổ sung quan trọng. Khi thiếu insulin, trung tâm B sẽ huy động mọi cơ chế nội tiết làm glucose máu tăng rất cao, có thể thấm vào tế bào nhờ sự chênh lệch lớn về nồng độ glucose trong và ngoài tế bào.

## 2. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA GLUCID

Rối loạn chuyển hóa glucid thể hiện một phần ở lượng glucose máu: tăng hoặc giảm.



## 2.1. Rối loạn glucose máu

### 2.1.1. Giảm glucose máu: Khi nồng độ glucose máu dưới 0,8 g/l.

- Nguyên nhân:

- + Cung cấp thiếu: khẩu phần hàng ngày thiếu về lượng: đói.
- + Rối loạn khả năng hấp thu glucid: Thiếu enzym tiêu glucid của tụy và ruột. Giảm diện tích hấp thu của ruột: cắt đoạn ruột, tắc ruột, viêm ruột... Giảm quá trình phosphoryl hóa ở tế bào thành ruột: ngộ độc, viêm ruột mạn tính. Thiếu bẩm sinh enzym galactose uridyl transferase nên galactose không chuyển được thành glucose. Trẻ không chịu được sữa, nôn sau khi bú, ỉa chảy, suy dinh dưỡng.
- + Rối loạn khả năng dự trữ: Gan giảm khả năng dự trữ glucid. Trong các bệnh lý của gan: viêm gan, xơ gan, suy gan... thì glucose máu giảm vì khối nhu mô giảm. Gan thiếu bẩm sinh một số enzym thoái hóa glucosse (phosphorylase, amino-1-6-glucosidase...) khiến gan ứ đọng glycogen, nồng độ glucose ở máu giảm và chỉ có sản phẩm thoái hóa dở dang (dextrin giới hạn). Ngoài ra, trong các bệnh trên, gan giảm khả năng tân tạo glucid từ các sản phẩm khác cũng làm giảm lượng glucose máu.
- + Tăng mức tiêu thụ: tiêu thụ glucid tăng trong tất cả các trường hợp đòi hỏi tăng năng lượng của cơ thể: cơ, run (chống rét), sốt kéo dài.
- + Rối loạn điều hòa của hệ thần kinh, nội tiết: cường phó giao cảm, ức chế giao cảm. Giảm tiết các nội tiết tố có tác dụng làm tăng glucose máu, hoặc tăng tiết insulin.
- + Thận giảm khả năng tái hấp thu glucose (tức hạ thấp ngưỡng hấp thu glucose). Nguyên nhân: do rối loạn quá trình phosphoryl hóa ở tế bào ống thận (bệnh bẩm sinh).

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

- Biểu hiện và hậu quả:

- + Thiếu G6P trong tế bào, kích thích gây cảm giác đói (nồng độ dưới 0,8 g/l).
- + Ruột tăng co bóp (côn cào), dạ dày tăng tiết dịch, khi nồng độ dưới 0,7 g/l (do hệ phó giao cảm bị kích thích)
- + Run tay chân, tim nhanh, vã mồ hôi, mắt hoa, rã rời chân tay, có thể xỉu (khi nồng độ dưới 0,6 g/l): do các trung tâm ở não thiếu glucose, và hệ giao cảm bị kích thích.
- + Khi glucose máu giảm nặng (dưới 0,5 g/l), mọi tế bào thiếu năng lượng, các chức phận bị rối loạn nhất là tế bào não, tim..., người bệnh bị xây



xâm và có thể bị hôn mê. Trường hợp giảm glucose máu nặng và đột ngột có thể bị hôn mê, co giật, chết.

### **2.1.2. Tăng glucose máu.** Khi lượng glucose máu trên 1,2 g/l.

- Nguyên nhân: Thường ngược với tình trạng giảm glucose máu ở trên.
  - + Xảy ra trong và sau bữa ăn, nhất là khi ăn nhiều disaccharid và monosaccharid.
  - + Giảm tiêu thụ: trường hợp thiếu oxy (ngạt, gây mê).
  - + Thiếu vitamin B<sub>1</sub>: B<sub>1</sub> là coenzym của nhiều enzym giữ vai trò khử carboxyl, oxy hóa acid pyruvic và acid  $\alpha$ -cetoglutaric. Thiếu vitamin B<sub>1</sub> làm cho hai acid trên không vào được chu trình Krebs, gây ứ trệ acid pyruvic.
  - + Hưng phấn thần kinh, nhất là hệ giao cảm (khi tức giận, hồi hộp, lo lắng, sợ hãi).
  - + U não, trung tâm B kém nhạy cảm với insulin.
  - + Bệnh nội tiết: các bệnh gây giảm tiết insulin, tăng tiết các hormon đối lập, tăng hoạt tính insulinase, có kháng thể chống insulin. Điển hình nhất là bệnh đái tháo đường.
- Hậu quả:

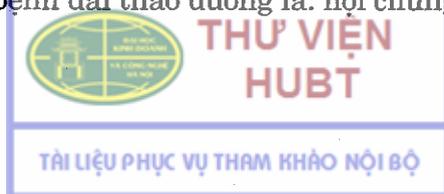
Tăng glucose máu, nói chung không có gì độc cho tế bào nhưng nó làm tăng áp lực thẩm thấu. Do đó gây khát và tiểu tiện nhiều, đồng thời mất natri, kali. Khi lượng glucose máu vượt ngưỡng hấp thu của thận sẽ gây ra glucose niệu.

### **2.2. Bệnh đái tháo đường (tiểu đường)**

Bệnh đái tháo đường được y văn mô tả từ thế kỷ XI với 4 triệu chứng chính: Ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, gầy nhiều. Về sau nhờ quan sát thấy kiến bu vào bãi nước tiểu nên thêm triệu chứng “nước tiểu ngọt”.

Bệnh đái tháo đường là bệnh phổ biến trên toàn thế giới, số người bị bệnh tăng nhanh hàng năm. Theo WHO, năm 2010 có khoảng 220 triệu người bị đái tháo đường, ước tính đến năm 2025 sẽ tăng lên hơn 330 triệu người, chiếm khoảng 6% dân số thế giới. Ở Việt Nam, số người đái tháo đường cũng gia tăng nhanh chóng: năm 1990 ở Hà Nội có tỷ lệ 1,2%, thành phố Hồ Chí Minh 2,52%, đến 2010 số người đái tháo đường ở thành phố trên 4,4%, vùng đồng bằng 2,7%, trung du 2,2%, miền núi 2,1%, tỷ lệ này ngày càng tăng. Trong số bệnh nhân bị đái tháo đường có khoảng 5 - 10% typ I, 90-95% typ II.

Nguyên nhân gây bệnh, quá trình phát sinh phát triển của bệnh rất phức tạp, vì vậy có tác giả gọi bệnh đái tháo đường là: hội chứng đái tháo đường.



### 2.2.1. Định nghĩa: Có nhiều định nghĩa bệnh đái tháo đường

- WHO 1999: Đái tháo đường là một hội chứng được biểu hiện bằng tăng glucose máu do hậu quả của thiếu/hoặc không có insulin liên quan tới tình trạng suy yếu bài tiết và hoạt động của insulin.
- WHO 2002: Đái tháo đường là một bệnh mạn tính do thiếu sản xuất insulin của tụy hoặc tác dụng insulin không hiệu quả bởi nguyên nhân mắc phải hoặc do di truyền dẫn đến hậu quả tăng glucose máu. Tăng glucose máu gây tổn thương nhiều hệ thống trong cơ thể, đặc biệt mạch máu và thần kinh.
- Theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association) 2004: “Đái tháo đường là một nhóm các bệnh lý chuyển hóa đặc trưng bởi tăng glucose máu do khiếm khuyết tiết insulin, khiếm khuyết hoạt động insuline, hoặc cả hai. Tăng glucose máu mạn tính trong đái tháo đường sẽ gây tổn thương, rối loạn chức năng hay suy nhiều cơ quan, đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu”.
- Theo Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ 2008: Đái tháo đường là một bệnh rối loạn mạn tính có các thuộc tính: 1) tăng glucose máu; 2) kết hợp với những bất thường về chuyển hóa carbohydrat, lipid và protein; 3) có xu hướng phát triển các bệnh lý ở thận, đáy mắt, thần kinh và các bệnh tim mạch.

### 2.2.2. Bệnh nguyên

#### a. Đái tháo đường typ I (do tổn thương tế bào beta đảo tụy)

- Trước đây do kính hiển vi thô sơ, mãi tới năm 1877 Lancereau mới mô tả tổn thương tụy ở bệnh nhân đái tháo đường. Năm 1889, Von Mering và Minkowsky thực nghiệm cắt tụy chó gây được bệnh. Đầu thế kỷ XX (1900) Sabolev xác định đảo Langerhans liên quan đến chức phận nội tiết của tụy, năm 1921 Banting và Best phân lập được insulin, năm 1956 Sanger xác định được cấu trúc bậc 1 của insulin. 1964-1965 Trung Quốc tổng hợp nhân tạo được insulin. Đó là quá trình một thế kỷ nghiên cứu phát hiện nhóm bệnh đái tháo đường do thiếu thật sự insulin, nay gọi là đái tháo đường typ I.
- Để gây bệnh thực nghiệm, ngoài cắt tụy, người ta làm tổn thương tế bào beta đảo tụy bằng cách tiêm alloxan cũng gây được bệnh. Trên thực tế lâm sàng cũng thấy: Những bệnh nhân đái tháo đường, loại có tổn thương tế bào beta, thì lượng insulin máu giảm và điều trị bằng insulin có hiệu quả.

Trong thực nghiệm thấy dòng chuột cống BB (Biobreeding) và dòng chuột nhắt NOD (non obese diabetic) tự phát sinh bệnh đái tháo đường ở một tuổi nhất định với những bằng chứng tự miễn do một dòng T. Nếu loại bỏ dòng này thì bệnh không xuất hiện, con vật không mắc bệnh nữa. Chuột NOD khi còn



non chưa phát bệnh nhưng nếu nhận tế bào T từ chuột trưởng thành (đã phát bệnh) thì mắc bệnh sớm hơn thường lệ. Còn ở người, đã phát hiện được kháng thể chống tế bào beta và/hoặc chống insulin và/hoặc chống thụ thể của insulin. Có tác giả phát hiện những tế bào T phản ứng sinh các kháng thể trên hoặc thâm nhiễm vào đảo tụy trực tiếp gây độc cho tế bào sản xuất insulin. Như vậy, cơ chế miễn dịch gây bệnh theo nhiều cơ chế. Ở người, đã phát hiện một số trường hợp đái tháo đường typ I do nhiễm virus (quai bị, rubeole) nhưng chưa rõ cơ chế cụ thể.

- Đây là bệnh di truyền, xuất hiện sớm, gặp ở 0,2 - 0,5% số người trong quần thể chung. Nếu trong gia đình có cha hoặc mẹ mắc bệnh thì 8 - 10% con cái cũng mắc, nếu cả cha và mẹ mắc thì tới 40% số con mắc. Cho đến nay người ta thấy rằng đái tháo đường typ I liên quan đến các gen HLA: DR2, DR3, DR4, DR5, DQ2, DQ6, DQ8..., có các tự kháng thể kháng tế bào beta: ICA (islet cell antibodies), tự kháng thể kháng insulin IAA (insulin autoantibodies), kháng thể kháng GAD (glutamic acid decarboxylase) và ICA515 hay IA-2...
- Tuổi xuất hiện khá sớm: Dưới 20, nếu theo dõi tỉ mỉ có thể phát hiện bệnh ở tuổi 11 hay 12 để điều trị sớm.
- Đái tháo đường typ I có 2 dưới nhóm: đái tháo đường phụ thuộc insulin, đái tháo đường tuổi vị thành niên. Đái tháo đường typ I có kết hợp với một số bệnh tự miễn khác.

Bệnh nhân chỉ sống được nếu được tiêm đủ liều insulin, do vậy typ I còn được gọi là đái tháo đường phụ thuộc insulin.

#### *b. Đái tháo đường typ II (không phụ thuộc insulin)*

- Từ nhiều năm trước đây, khi thống kê gần 997 trường hợp bị đái tháo đường Bell đã nhận thấy: Hầu hết bệnh nhân đái tháo đường dưới 20 tuổi thì 100% có tổn thương tụy, biểu hiện nặng, tiến triển nhanh. Nay ta biết rằng đây là typ I. Trong khi đó bệnh nhân đái tháo đường tuổi từ 50-60 chỉ có khoảng 48% có tổn thương ở đảo tụy, các bệnh nhân trên 60 tuổi chỉ có khoảng 34% có tổn thương như vậy. Trong số này tuy có những người mắc bệnh từ trẻ nhưng sống sót đến lúc đó. Nhưng đa số là bệnh xuất hiện rất muộn khi tuổi đã cao.
- Giải phẫu bệnh lý vi thể ở đảo tụy cho thấy: Chỉ có 25% bệnh nhân đái tháo đường có giảm tiết insulin, 25% không giảm tiết, 50% còn lại thì hình ảnh tế bào beta cho phép kết luận là tăng tiết. Tổn thương tụy đơn thuần rất hiếm gặp ở các bệnh nhân đái tháo đường mà thường có kèm theo ưu năng các tuyến đối lập: tuyến giáp, thượng thận, nhất là thùy trước tuyến yên. Khi định lượng được insulin trong máu đã phát hiện được nhiều bệnh nhân đái tháo đường có lượng insulin trong máu không giảm, thậm chí còn cao.



Như vậy đái tháo đường là bệnh không thuần nhất, tách riêng nhóm I ra, còn lại được gọi là nhóm II. Nhóm II có các đặc điểm:

- Tuổi xuất hiện bệnh là 40, nhưng chủ yếu là 50-60, do vậy còn có tên đái tháo đường người già. Triệu chứng không rầm rộ, bệnh lý nhẹ hơn nhóm I, kể cả trong điều trị. Nhiều khi chỉ cần điều chỉnh chế độ ăn (kèm hoặc không kèm thuốc uống giảm đường huyết) là có tác dụng điều trị. Tên gọi khác là đái tháo đường không phụ thuộc insulin.
- Không do cơ chế miễn dịch nhưng có thể có vai trò di truyền.
- Nồng độ insulin trong máu bình thường hoặc chỉ hơi thấp (số ít còn hơi cao nhưng các tế bào cơ thể không còn nhạy cảm với insulin nữa). Khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết thì sự đáp ứng tiết insulin tỏ ra chậm chạp và không đủ mức (yếu). Do vậy điều chỉnh chế độ ăn để điều trị là quan trọng.

Những trường hợp đái tháo đường kèm ưu năng tuyến đối lập có thể coi là đái tháo đường typ II thứ phát, nồng độ insulin cao trong máu được coi là phản ứng của tụy nhằm tạo cân bằng. Điều trị bằng insulin không có kết quả lâu dài mà phải giải quyết ưu năng ở tuyến đối lập.

### *c. Các thể đái tháo đường khác*

- Đái tháo đường thai nghén xuất hiện trong thời kỳ có thai, thường gặp ở sản phụ có tiền sử gia đình bị đái tháo đường. Tỷ lệ đái tháo đường thai nghén chiếm từ 3 đến 5% số phụ nữ mang thai. Hầu hết những sản phụ này sinh con bình thường, song nguy cơ bị bệnh cao, khoảng 50% các sản phụ này sẽ tiến triển thành bệnh đái tháo đường thực thụ trong 10 -20 năm sau đó.
- Các thể khác: Đái tháo đường di truyền ở người trẻ do đột biến gen làm tế bào beta bị khiếm khuyết: MODY (maturity onset diabetes of the young); Đái tháo đường do bệnh lý của tụy ngoại tiết như viêm tụy mạn, vô hóa tụy, ung thư tụy, phẫu thuật cắt tụy; Đái tháo đường do bệnh gan nhiễm sắc, xơ gan; Đái tháo đường do một số bệnh nội tiết khác như cường sản u thùy trước tuyến yên, vỏ thượng thận, đái tháo đường do thuốc: điều trị corticoid kéo dài, thuốc lợi tiểu thải muối (lasix..), thuốc tránh thai...

## **2.2.3. Bệnh sinh**

### *a. Bệnh sinh typ I*

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

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



- Tế bào thiếu năng lượng, sự khuếch tán thụ động vào tế bào nhờ nồng độ cao glucose trong máu vẫn tỏ ra không đủ, do vậy gây cảm giác đói thường xuyên (ăn nhiều).
- Nồng độ glucose tăng trong máu, làm tăng áp lực thẩm thấu ngoại bào, kéo nước trong tế bào ra gây cảm giác khát (uống nhiều).
- Glucose máu cao gây quá ngưỡng thận, nước tiểu có đường gây đa niệu thẩm thấu (đái nhiều).
- Lượng glucose mất theo nước tiểu thường rất lớn, cơ thể thiếu năng lượng phải huy động lipid và protid bù đắp, bệnh nhân gầy đi. Lipid bị huy động làm tăng lipid máu (các glycerid và acid béo). Gan tăng cường tạo các mẫu acetyl CoA, từ đó tạo thể ceton đưa ra máu nhưng các tế bào không tiếp nhận được vì thiếu glucose để chuyển hóa chúng thành năng lượng. Sự ứ đọng trong máu của thể ceton làm chúng xuất hiện trong nước tiểu, đồng thời là cơ chế chủ yếu gây toan máu. Sự ứ đọng các mẫu acetyl CoA làm các tế bào tăng tổng hợp cholesterol, đó là yếu tố nguy cơ gây xơ vữa mạch ở người đái tháo đường.
- Các rối loạn khác: Thiếu insulin, protein kém tổng hợp mà tăng thoái hóa (cân bằng nitơ âm tính, người bệnh càng mau gầy và suy kiệt) đồng thời con đường pentose cũng ngừng trệ (do thiếu nguyên liệu ban đầu: G6P) khiến sự tổng hợp lipid chậm lại hoặc ngừng cũng góp phần làm gầy người bệnh.

#### *b. Bệnh sinh typ II*

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

Bệnh liên quan đến tình trạng kháng insulin và rối loạn tiết insulin. Phần lớn các rối loạn là do tình trạng kháng insulin xảy ra ở cơ vân, mô mỡ và gan dẫn đến giảm sử dụng glucose ở mô ngoại vi, gan gia tăng sản xuất glucose. Đái tháo đường typ II ít nhiễm toan ceton nhưng tổn thương vi mạch xuất hiện sớm, nồng độ insulin trong máu bình thường hoặc tăng. Hay gặp hậu quả xơ vữa các mạch lớn trước tuổi, đưa đến các biến chứng nặng về tim và não (đột quy) trước khi các biến chứng trực tiếp của đái tháo đường (rối loạn chuyển hoá, nhiễm acid, nhiễm khuẩn, lao...) làm chết bệnh nhân. Vài thập niên gần đây đái tháo đường typ II có xu hướng gặp ở người trẻ tuổi thậm chí ở cả trẻ em.

#### **2.2.4. Biến chứng và hậu quả**

- Nhiễm khuẩn: Đường máu cao và suy giảm đề kháng là điều kiện thuận lợi cho các vi sinh vật phát triển: liên cầu, tụ cầu, trực khuẩn lao... bệnh nhân đái tháo đường thường bị mụn nhọt, loét hoại tử, lao phổi...
- Nhiễm toan, nhiễm độc: Nhiễm acid chuyển hóa, giảm kali máu, mất nước.
- Xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu, có thể dẫn đến hoại tử ở chân, thiếu máu cơ tim, xơ thận, chảy máu đáy mắt...

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

Ngày nay, phát hiện sớm và điều trị đúng giúp bệnh nhân sống đến tuổi già.

**Bảng 5.1.** Tóm tắt một số đặc điểm của hai typ đái tháo đường

Đặc điểm	Typ I: Phụ thuộc insulin	Typ II: Không phụ thuộc insulin
Tuổi	Trẻ: thanh thiếu niên	Trung niên và già
Thể trạng	Gầy	Béo mập
Nội tiết	Giảm hay không tổng hợp insulin	Lượng insulin bình thường hoặc tăng. Tế bào kém nhạy cảm với insulin (vấn đề tại thụ thể)
Di truyền	- Gen lặn, liên kết HLA - Cơ chế tự miễn rõ ràng (kháng thể chống insulin, chống tế bào beta, chống thụ thể insulin...) - Có vai trò tạo thuận của virus và các yếu tố khác	- Gen trội, không liên kết HLA - Không biểu hiện tự miễn - Có liên quan cơ địa béo mập (béo mập không do cơ địa không mắc đái tháo đường).
Lâm sàng	Khởi phát cấp, diễn biến dao động và nhanh	Khởi phát không ồn ào, không dễ phát hiện ngay.
Hậu quả và biến chứng	Xuất hiện tương đối sớm. Nhiễm acid, gầy, suy kiệt, dễ nhiễm khuẩn nặng. Lâu dài, dẫn đến xơ vữa	Không gặp hoặc xuất hiện muộn. Bệnh ổn định tương đối lâu. Hay gặp xơ vữa.
Điều trị	Nguồn insulin ngoại sinh	Chế độ ăn Thuốc sulfonylurea

### 2.2.5. Nguyên tắc chẩn đoán và điều trị đái tháo đường

#### a. Chẩn đoán đái tháo đường

Theo WHO 1998: Có 1 trong 3 tiêu chuẩn:

- Glucose máu lúc đói sau 6-8 giờ nhịn ăn)  $\geq 7\text{mmol/l}$  ( $126\text{mg/dl}$ ), làm 2 lần xét nghiệm.
- Glucose của một mẫu máu bất kỳ  $\geq 11,1\text{mmol/l}$  ( $\geq 200\text{mg/dl}$ ) kèm theo các triệu chứng tăng glucose máu.
- Glucose máu  $\geq 11,1\text{mmol/l}$  ( $\geq 200\text{mg/dl}$ ) sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống; OGTT (oral glucose tolerance test).

Năm 2010, Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ đề xuất thêm xét nghiệm HbA1c  $\geq 6,5\%$ .



### *b. Điều trị đái tháo đường*

Mục đích điều trị: Duy trì lượng glucose máu khi đói, glucose máu sau ăn gần như mức độ sinh lý, đạt được mức HbA1c lý tưởng, nhằm giảm các biến chứng có liên quan, giảm tỷ lệ tử vong do đái tháo đường. Giảm cân nặng nhất là với người béo.

Nguyên tắc điều trị:

- Thuốc làm giảm đường huyết
- Chế độ dinh dưỡng hợp lý
- Luyện tập thể dục thể thao

Đây là căn bệnh mạn tính sẽ theo bệnh nhân suốt đời, uống thuốc suốt đời. Đái tháo đường typ I và typ II đều thiếu insulin về số lượng hoặc chức năng. Tạo ra các tế bào beta của bệnh nhân bị tổn thương hoặc không còn chức năng bằng các tế bào beta sản xuất insulin bình thường là một hướng đi mới trong những năm gần đây. Có 3 giải pháp thay thế đang được nghiên cứu gồm: ghép toàn bộ tụy; ghép tiểu đảo tụy và ghép tế bào gốc.

## **TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày vai trò của nội tiết tố trong điều hòa glucose máu?
2. Trình bày vai trò của thần kinh trong điều hòa glucose máu?
3. Trình bày nguyên nhân thường gặp làm giảm glucose máu?
4. Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của giảm glucose máu?
5. Trình bày các nguyên nhân làm tăng glucose máu?
6. Bệnh đái tháo đường được chia thành mấy typ? Các typ đái tháo đường?
7. Bệnh sinh của đái tháo đường typ I?
8. Bệnh sinh của đái tháo đường typ II?
9. Những hậu quả, biến chứng gần và xa của người có glucose máu cao?
10. Nguyên tắc điều trị đái tháo đường?

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

## 1.2. Nhu cầu

Để duy trì quá trình thay cũ đổi mới, bù đắp lượng nitơ đào thải do thoái hóa protid, nhu cầu protid hàng ngày thay đổi theo trạng thái của cơ thể. Đối với người trưởng thành bình thường, nhu cầu protid thực tế là 1,25g/kg cơ thể/ngày. Nhu cầu protid tăng trong các trường hợp: thời kỳ sinh sản phát triển (trẻ em, phụ nữ có thai - cho con bú -kinh nguyệt); lao động nặng; thời kỳ bình phục bệnh, nhiễm khuẩn, sốt...

## 1.3. Tiêu hóa, hấp thu

Mỗi loài đều có những protid đặc trưng riêng của mình được cấu trúc từ các acid amin.

Protid động vật và thực vật trong khẩu phần ăn khi đến ống tiêu hóa đều bị các enzym tiêu protid của tụy, ruột, phân hủy thành những acid amin và hấp thu. Các acid amin mới hấp thu đều qua gan. Với hệ thống enzym khử amin, khử carboxyl, transaminase phong phú tại gan, hỗn hợp acid amin hấp thu được điều chỉnh (hủy bớt số thừa, tổng hợp số thiếu) để có tỷ lệ phù hợp theo nhu cầu của cơ thể và đưa vào máu cung cấp cho các tế bào sử dụng.

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

## 1.4. Tổng hợp, giáng hóa protid

### 1.4.1. Tổng hợp

Hai đặc trưng cơ bản của mỗi protid:

- Đặc trưng về cấu trúc: Mỗi protid của cơ thể có một số lượng và trình tự các acid amin nhất định trong phân tử polypeptid do gen cấu trúc quy định. Nếu có sai sót ở một điểm (hoặc một đoạn nào đó) trong gen cấu trúc thì lập tức thứ tự các acid amin trong phân tử polypeptid sẽ bị sai lệch, thậm chí đảo lộn. Phân tử polypeptid mới này có thể mất chức năng cũ, hoặc có thêm chức năng mới (hầu hết có hại; đôi khi có lợi) cho cơ thể. Đây là cách chọn lọc để tiến hóa của sinh giới nhưng cũng gây ra nhiều vấn đề cho y học.
- Đặc trưng về số lượng: Mỗi một loại protid của cơ thể đều có một số lượng nhất định, do gen điều hòa quy định. Nếu chức năng này có sai sót sẽ dẫn đến việc tổng hợp quá thừa hoặc quá thiếu một protid nào đó.



## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PROTID

### MỤC TIÊU

1. Trình bày nguyên nhân, biểu hiện của giảm protid huyết tương.
2. Trình bày nguyên nhân, biểu hiện thay đổi thành phần protid huyết tương.
3. Trình bày cơ chế bệnh sinh do rối loạn gen cấu trúc và gen điều hòa tổng hợp protid

### 1. ĐẠI CƯƠNG

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

Protid là chất tạo hình - chức năng không thể thay thế. Mỗi phân tử protid đều có một cấu trúc và chức năng nhất định (xúc tác, điều hòa, vận chuyển...) và có tuổi thọ riêng. Do vậy, quá trình sống là sự thoái hóa và tân tạo thường xuyên của protid. Ở người, protid chiếm từ 15 đến 20% trọng lượng khô cơ thể, có mặt trong mọi thành phần của tất cả các tế bào, các mô, các cơ quan, các dịch của cơ thể. Tổng số các gen khác nhau của cơ thể người khoảng 30 ngàn, suy ra số protid khác nhau của cơ thể cũng xấp xỉ như vậy.

- Chức năng cấu trúc: Protid là chất tạo nên nhân, nguyên sinh chất và màng của tế bào, xây dựng các mô, các cơ quan, giúp cho cơ thể vận động và chống đỡ cơ học.
- Chức năng điều hòa, cân bằng nội môi: tất cả các phản ứng hóa học, cũng như các quá trình sinh học: đông máu, chảy máu, hoạt động của hệ thống bổ thể, hệ thống kinin ... xảy ra trong cơ thể đều được hoạt hóa và điều hòa bởi các protid đặc biệt gọi là enzym. Nhiều hormon tham gia vào tính phản ứng của cơ thể, điều chỉnh chức năng của nhiều cơ quan cũng là protid. Protid tham gia kiểm soát thông tin di truyền, giúp cho các tế bào trưởng thành và biệt hóa.
- Chức năng vận chuyển các chất: Hemoglobin vận chuyển  $O_2$ ,  $CO_2$ ; lipoprotein vận chuyển lipid; albumin vận chuyển bilirubin, acid béo; transferin vận chuyển Fe; seruloplasmin vận chuyển Cu...



- Nguồn acid amin để tổng hợp protid: Acid amin của thức ăn (đảm bảo 1/10 nhu cầu); acid amin tái sử dụng của quá trình giáng hóa (9/10 nhu cầu); một số acid amin do cơ thể tự tổng hợp bằng phản ứng chuyển amin.

### 1.4.2. Giáng hóa

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

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 hàng ngày phải bù đắp được số hao hụt này.

## 2. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PROTID

Protid huyết tương phản ánh khá trung thực lượng protid của toàn cơ thể. Ngoài ra, các sản phẩm chuyển hóa của protid thường được đổ vào máu, cho nên xét nghiệm máu có thể suy ra sự chuyển hóa là bình thường hay bệnh lý. Rối loạn chuyển hóa protid bao gồm rối loạn tổng hợp số lượng, rối loạn về các thành phần protid và rối loạn tổng hợp về chất.

### 2.1. Rối loạn tổng hợp về lượng

- Tăng tổng hợp chung: khi quá trình đồng hóa acid amin mạnh hơn dị hóa, cân bằng nitơ dương tính, gặp trong:
  - + Sinh lý: thời kỳ trưởng thành, tập luyện, thời kỳ bình phục bệnh.
  - + Bệnh lý: cường tuyến yên.
- Tăng tổng hợp bộ phận: gặp trong phì đại cơ quan, quá sản, ung thư...
- Giảm tổng hợp chung: cân bằng nitơ âm tính, gặp trong: đói trường diễn, suy dinh dưỡng, lão hóa, sốt kéo dài, tiểu đường ...
- Giảm tổng hợp bộ phận: tắc mạch cơ quan, teo hoặc hoại tử cơ quan.

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

### 2.2. Rối loạn protid huyết tương

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



Rối loạn protid huyết tương thường gặp là thay đổi số lượng (chủ yếu là giảm) và thay đổi thành phần. Rất ít khi gặp tăng protid huyết tương và hầu hết là tăng giả (do mất nước).

### **2.2.1. Vai trò của protid huyết tương**

- Cung cấp acid amin cho cơ thể: protid huyết tương, nhất là albumin, cũng bị giáng hóa trong ống tiêu hóa, các acid amin trở về máu để cơ thể tái sử dụng. Vì vậy, lượng protid huyết tương biểu thị cho lượng protid toàn cơ thể.
- Tạo áp lực keo, có tác dụng giữ nước, do đó tham gia vào chuyển hóa nước và điện giải.
- Tham gia vận chuyển các nội tiết tố, sản phẩm và nguyên liệu chuyển hóa, một số yếu tố vi lượng như Fe, Cu ...
- Bảo vệ cơ thể: Chống nhiễm khuẩn, nhiễm độc.
- Huyết tương còn chứa một số protid có vai trò đặc biệt: đó là một số enzym, hormon tham gia chuyển hóa các chất, các yếu tố đông máu, bổ thể...

### **2.2.2. Giảm lượng protid huyết tương**

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

- Nguyên nhân:
  - + Cung cấp không đủ: Đói, đặc biệt là đói protein-calô. Theo FAO (Tổ chức Lương thực thế giới), hiện nay có khoảng 20% dân số của các nước đang phát triển không có đủ lương thực, thực phẩm cho nhu cầu dinh dưỡng cơ bản hàng ngày, tỷ lệ trẻ em dưới 5 tuổi bị suy dinh dưỡng protein - năng lượng (nói lên mức sống một nước) rất cao. Thập kỷ cuối của thế kỷ trước tỷ lệ suy dinh dưỡng ở trẻ dưới 5 tuổi của nước ta còn tới 30-50% (tùy từng vùng).
  - + Giảm tổng hợp chung: Xơ gan, suy gan: 95% albumin và 85% globulin của huyết tương là do gan tổng hợp.
  - + Giảm hấp thu: Bệnh lý đường tiêu hóa: viêm ruột mạn tính, xơ tụy làm giảm enzym tiêu protid, giảm khả năng hấp thu các acid amin.
  - + Tăng sử dụng: Gặp trong một số trường hợp: hàn gấn vết thương, ung thư, rối loạn chuyển hóa glucid (đái tháo đường), sốt, nhiễm khuẩn cấp.
  - + Mất ra ngoài: Bỏng, hội chứng thận hư, các lỗ rò, ổ mủ...
- Biểu hiện và hậu quả:

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

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

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

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

### 2.2.3. Tăng lượng protid huyết tương

Rất hiếm gặp. Hầu hết tăng nồng độ protid huyết tương đều là tăng biểu kiến (tăng giả) mà nguyên nhân là do máu cô đặc (mất nước). Trường hợp thật sự tăng protid huyết tương có thể gặp là bệnh u tủy.

### 2.2.4. Thay đổi thành phần protid huyết tương

#### a. Thành phần protid huyết tương

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

Thành phần protid huyết tương	Tỷ lệ trung bình (%)
Albumin	56,6 ± 4,2
$\alpha_1$ -globulin	5,1 ± 0,9
$\alpha_2$ -globulin	7,6 ± 1,7
$\beta$ -globulin	10,4 ± 1,3
$\gamma$ -globulin	20,2 ± 3,3

- Albumin: đảm bảo 80% áp lực keo của máu, giảm trong tất cả các trường hợp giảm protid huyết tương. Mức độ giảm albumin huyết thường được đánh giá là một trong các chỉ số phân loại mức độ suy dinh dưỡng.
- $\alpha$ -globulin: tăng trong các trường hợp viêm cấp, viêm mạn, hoại tử tổ chức (nhồi máu), rối loạn chuyển hóa (hội chứng thận hư, thận nhiễm bột).  $\alpha$  globulin tăng làm độ nhớt của máu tăng, tốc độ lắng máu tăng.
- $\beta$ -globulin: có vai trò quan trọng trong vận chuyển lipid. Do đó, các trường hợp tăng lipid máu như đái tháo đường, tắc mạch, hội chứng thận hư, xơ cứng mạch đều có tăng  $\beta$  globulin.

- $\gamma$ -globulin: là kháng thể, do vậy tăng trong máu khi nhiễm khuẩn, quá mẫn, u tương bào...

*b. Hậu quả của sự thay đổi thành phần protid huyết tương*

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

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

Tên phản ứng	Muối kim loại	Phản ứng (+)	Gặp khi
Takata - Ara	HgCl <sub>2</sub>	Tủa	Albumin giảm, globulin tăng
Weltmann	CaCl <sub>2</sub>	Lên bông	$\alpha$ -, $\beta$ - globulin tăng
Mac - Lagan	Thymol	Đục	Lipoprotein tăng, globulin tăng
Kunkel	ZnSO <sub>4</sub>	Tủa	$\gamma$ - globulin tăng
Wunderley	CdSO <sub>4</sub>	Tủa	$\alpha$ - và $\gamma$ -globulin tăng

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

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



### 2.3.1. Rối loạn gen cấu trúc

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

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

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

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

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

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

- Bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm (sickleemia).

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

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

- Bệnh bạch tạng: Thiếu enzym tyrosinase, không hình thành được sắc tố melanin. Bệnh ứ đọng glycogen ở gan (bệnh Von Gierke): thiếu enzym G.6.phosphatase nên glycogen không thoái hóa được, tích đọng trong gan gây suy gan. Cơ chế cũng tương tự là bệnh oxalat niệu: do thiếu glycintransaminase; hoặc bệnh bệnh Alkapton niệu: do thiếu homogentisicase.
- Bệnh bẩm sinh thiếu  $\gamma$ -globulin, thiếu các yếu tố đông máu...

### 2.3.2. Rối loạn gen điều hòa

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

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

Khi ra đời, gen điều hòa kìm hãm vĩnh viễn gen cấu trúc của chuỗi peptid  $\gamma$ , giải phóng gen tổng hợp chuỗi peptid  $\beta$ . Do vậy, huyết sắc tố của người lớn bình thường sẽ là  $\alpha_2\beta_2$  ( $HbA: Adult$ ). Nếu HbF vẫn tồn tại với lượng lớn ở người trưởng thành là bệnh lý (bệnh Cooley): gen điều hòa không kìm hãm nổi gen cấu trúc của chuỗi  $\gamma$ .

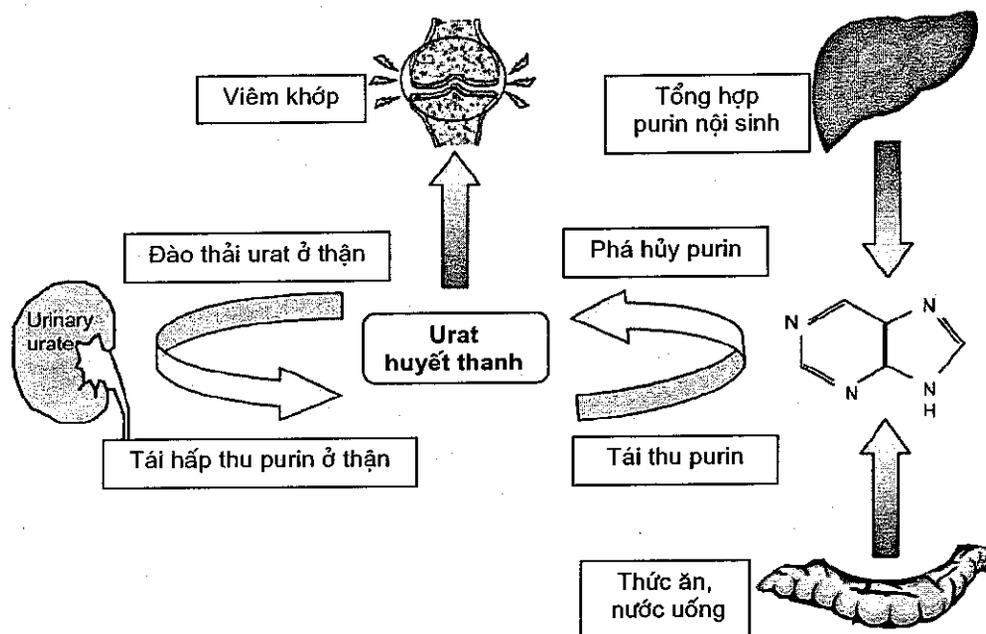
- Bệnh huyết sắc tố Bart: bốn chuỗi peptid của huyết sắc tố đều là  $\gamma$  ( $\gamma_4$ ); nghĩa là gen điều hòa không giải phóng được gen  $\alpha$  và  $\beta$ .
- Bệnh huyết sắc tố H: bốn chuỗi đều là  $\beta$  ( $\beta_4$ ).
- Bệnh có nhiều porphyrin trong phân và nước tiểu. Khi ra đời và trưởng thành, gen điều hòa không kìm hãm được gen cấu trúc tổng hợp aminolevulinic acid synterase (một enzym tổng hợp acid aminolevulinic - tiền thân của porphyrin). Do vậy porphyrin được tạo ra nhiều và ứ lại.

### 2.4. Rối loạn chuyển hóa acid nucleic

Điển hình là bệnh gout. Bệnh được biết từ thế kỷ thứ V trước Công nguyên - thời Hypocrate, gout có nghĩa giọt nước, Y học dân tộc gọi là thống phong.

Gout là bệnh viêm khớp ở người với đặc điểm tăng cao nồng độ acid uric trong máu và lắng đọng các tinh thể acid uric (tinh thể urat MSU: urate monosodium) ở khớp. Nồng độ acid uric bình thường trong máu: 3-5 mg/100ml, trong nước tiểu: 0,3-0,8 g/24 giờ. Tăng acid uric là yếu tố nguy cơ chính của bệnh gout.

**Bệnh sinh:** Rối loạn chuyển hóa purin làm tăng acid uric máu dẫn đến ứ đọng tinh thể muối urat ở sụn, túi nhầy của khớp, thận, da, cơ... Khi nồng độ urat lên đến 6,8 mg/dl thì nhanh chóng hình thành các tinh thể và lắng đọng ở khớp. Cơ chế sinh bệnh: do đột biến gen chuyển hóa purin, đào thải acid uric. Thiếu enzym hypoxanthin - guanin phosphoribosyl transferase nên hypoxanthin và guanin không tham gia tổng hợp nucleotid tương ứng mà bị thoái hoá thành acid uric với số lượng lớn vượt quá khả năng đào thải của thận.



**Hình 6.1.** Cơ chế bệnh sinh của tăng acid uric máu và gout

Một số gen liên quan đến bệnh gout: HGPRT1, gluco 6 phosphat tại gan, 3 gen PRPPs1, 2, 3 có trong tinh hoàn... Tăng acid uric và bệnh gout là hai vấn đề cần phân biệt, cho dù có liên hệ chặt chẽ với nhau. Nhiều trường hợp có acid uric máu cao nhưng không biểu hiện bệnh gout. Acid uric là một chất thải hình thành bởi sự phá hủy tự nhiên chất purin trong cơ thể (chất purin có trong các tế bào của cơ thể). Thói quen ăn nhiều đạm, thói quen dinh dưỡng không phù hợp không chỉ làm tăng hàm lượng purin mà còn là nguồn chuyển hóa dở dang tạo ra vô số các gốc tự do.

**Nguy cơ mắc bệnh:** Đàn ông có nhiều khả năng mắc bệnh gout hơn phụ nữ, hội chứng chuyển hóa, béo phì, đái tháo đường tiên sử gia đình có người bị gout, bệnh thận, huyết áp cao, nghiện rượu và sử dụng một số thuốc (Aspirin, thuốc lợi tiểu).

**Biểu hiện lâm sàng** đặc trưng thường là sưng tấy, nóng, đỏ, đau dữ dội tại một hay nhiều khớp. Bệnh thường xuất hiện ở các khớp, bao gồm các khớp nhỏ của bàn tay, khuỷu tay mắt cá chân, bàn chân, đầu gối, cổ tay... Viêm

sưng nóng đỏ đau thường xuất hiện bởi các tác nhân cơ học, thời tiết hoặc sau bữa tiệc thịnh soạn. Nếu không được điều trị các cơn đau sẽ xuất hiện ngày càng nhiều và nặng hơn. Ở giai đoạn muộn có thể xuất hiện những u, cục gọi là hạt tophi (topus) xung quanh khớp, ảnh hưởng rất lớn đến thẩm mỹ, có nguy cơ gây biến dạng khớp và có thể dẫn đến tàn phế.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy nêu 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. Nêu các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm khi bị giảm protid kéo dài?
5. Hãy kể một số bệnh thường gặp do giảm protid huyết tương kéo dài ở trẻ nhỏ và phụ nữ có thai?
6. Trình bày cơ chế thay đổi một số xét nghiệm khi  $A/G < 1$ ?
7.  $\alpha$ -globulin tăng trong trường hợp nào? Xét nghiệm nào gián tiếp nói lên tăng  $\alpha$ -globulin, tại sao?
8.  $\beta$ -globulin thường tăng trong các trường hợp bệnh lý nào? Tại sao?
9. Cơ chế bệnh sinh bệnh thalassemia?
10. Cơ chế bệnh sinh bệnh gout?

## RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID

### MỤC TIÊU

1. Trình bày vai trò của nội tiết tố trong chuyển hóa lipid.
2. Trình bày nguyên nhân, hậu quả tăng lipid máu.
3. Phân tích nguyên nhân gây tăng cholesterol máu.
4. Trình bày cơ chế bệnh sinh, hậu quả xơ vữa động mạch.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Lipid gồm nhiều loại khác nhau nhưng vẫn có một số tính chất chung. Về tính chất vật lý, các lipid đều có tỷ trọng nhẹ hơn nước, không tan trong nước (có thể gây tắc mạch nếu không kết hợp với protein để tạo thành phức hợp lipoprotein). Về hóa học, các lipid đều có nhóm rượu (-OH) có thể thực hiện phản ứng ester hóa với các acid béo: là những acid hữu cơ có nhóm -COOH gắn vào một chuỗi dài hydratcarbon. Lipid trong cơ thể người gồm 3 nhóm chính: Triglycerid (hay mỡ trung tính); Phospholipid; Cholesterol.

#### 1.1. Tiêu hóa, hấp thu

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

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



## 1.2. Sử dụng, vận chuyển trong máu

### 1.2.1. Sử dụng

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

### 1.2.2. Vận chuyển trong máu

- Vận chuyển chylomicron. Sau khi từ ống tiêu hóa được hấp thu vào tuần hoàn chung, chylomicron sẽ bị loại trừ khỏi máu sau khoảng 1 - 3 giờ (tùy lượng mỡ ăn vào) bằng cách đưa qua vách mao mạch để vào gan và mô mỡ. Tế bào nội mạc mao mạch và màng tế bào mỡ rất giàu enzym (lipo-protein-lipase) có khả năng thủy phân các triglycerid của chylomicron thành acid béo và glycerol. Acid béo vào tế bào mỡ, còn glycerol được sản xuất mới trong tế bào để tái tạo triglycerid ở mô mỡ.
- Vận chuyển acid béo trong máu. Để được sử dụng như nguồn năng lượng cho cơ thể, triglycerid trong mô mỡ phải được thủy phân thành acid béo tự do (FFA=free fat acide), còn gọi là acid béo không ester hóa (NEFA=non-esterified fat acid), đưa ra máu, gắn với albumin để tới nơi sử dụng (chủ yếu là tới gan).

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

- Vận chuyển phospholipid và cholesterol: dưới dạng lipoprotein (LP)

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

Không kể chylomicron (chỉ tồn tại ngắn sau bữa ăn) và FFA (chỉ chiếm ~5% lipid-máu), thì 95% lipid-máu vận chuyển dưới dạng LP, kích thước nhỏ hơn chylomicron rất nhiều (không làm đục huyết tương). Thành phần của LP gồm protein, triglycerid, phospholipid, và cholesterol, với nồng độ chung là 700 mg/100 ml; trong đó cholesterol là 180, phospholipid là 160, triglycerid là



160 và protein là 200 mg/100 ml. LP máu là một hỗn hợp gồm nhiều typ, mỗi typ có tỷ lệ khác nhau các cấu phần. Protein chuyên chở lipid có tên: apoprotein, gồm 4 loại (A, B, C và E) do gan sản xuất.

### 1.3. Các typ lipoprotein

#### 1.3.1. Sự tạo thành lipoprotein

Hầu hết được tạo thành ở gan, vì hầu như toàn bộ mỡ trong máu (cholesterol, phospholipid và triglycerid) do gan sản xuất - trừ triglycerid của chylomicron là do hấp thu từ ruột. Vì lipid gắn với protein để vận chuyển trong máu nên trước đây người ta phân biệt các typ LP bằng điện di và tách ra được hai thành phần cơ bản của lipo-protein huyết tương:  $\alpha$ -lipoprotein, tiền  $\beta$ - và  $\beta$ -lipoprotein, tùy theo lipid gắn vào  $\alpha$ -globulin hay  $\beta$ -globulin. Tỷ lệ  $\alpha/\beta$ -lipoprotein bình thường là =1,3-1,4.

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

- Chylomicron: tỷ trọng 0,93, không di chuyển khi điện di.
- LP tỷ trọng rất thấp (VLDL: Very low density LP): gồm 90% là lipid, trong đó 50% là triglycerid (nội sinh). Protein chỉ chiếm 10%.
- LP tỷ trọng thấp (LDL: Low density LP): 75% lipid, chủ yếu cholesterol và phospho- lipid, rất ít triglycerid, 25% protein. Về điện di, đó là  $\beta$ -LP.
- LP tỷ trọng trung gian (IDL: Intermediate density LP) chứa chủ yếu triglycerid nội sinh và cholesterol.
- LP tỷ trọng cao (HDL: High density lipo-protein): được chia thành HDL<sub>2</sub> và HDL<sub>3</sub> (theo tỷ trọng) chứa 50% lipid, 50% protein...

**Bảng 7.1.** Tóm tắt một số thành phần và tính chất của các LP

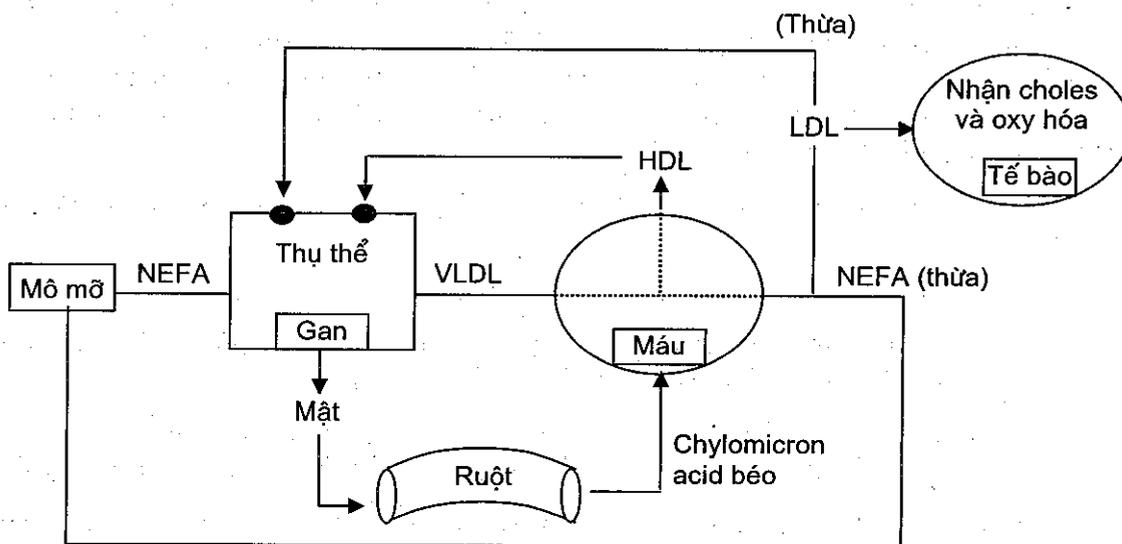
	VLDL	LDL	HDL
Tỷ trọng	0,95 - 1,006	1,006 - 1,063	1,063 - 1,21
Di chuyển điện di	Tiền- $\beta$ lipoprotein	$\beta$ -lipoprotein	$\alpha$ -lipoprotein
Tỷ lệ % protein	10	25	50
Tỷ lệ % lipid	90	75	50
Lipid chủ yếu	Triglycerid	Cholesterol	Phospholipid

#### 1.3.2. Chức năng LP

Chủ yếu là vận chuyển các loại lipid đi khắp cơ thể. Gắn vào LP, lipid không bị vón tụ lại (đe dọa tắc mạch). Sự quay vòng của triglycerid trong LP



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



Sơ đồ 7.1. Đơn giản hóa sự vận chuyển các lipoprotein giữa gan, ruột, máu và mô mỡ

## 1.4. Sự điều hòa của nội tiết đối với chuyển hóa lipid

### 1.4.1. Hormon làm tăng thoái hóa lipid

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

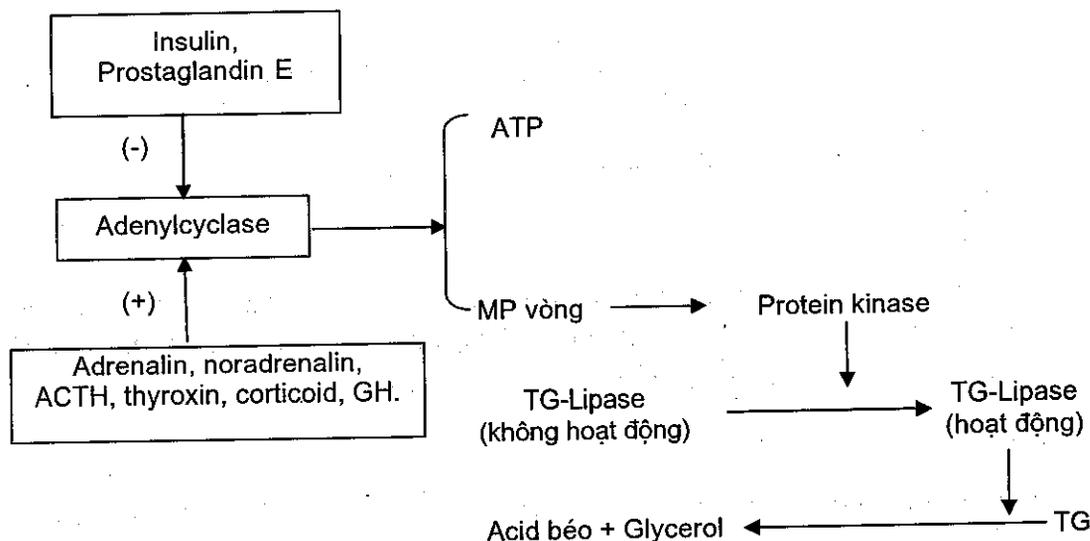
- Làm tăng sử dụng lipid mạnh mẽ nhất là adrenalin, rồi đến noradrenalin (khi hưng phấn giao cảm, vận cơ) vì tác dụng trực tiếp trên các “lipase phụ thuộc hormon” của mô mỡ tạo ra sự huy động rất nhanh và rất mạnh mẽ (FFA có thể tăng gấp 5-8 lần). Các stress cũng có tác dụng tương tự chính là thông qua hệ giao cảm như thế.
- Ngoài ra, stress còn làm tăng tiết corticotropin (ACTH) và sau đó là glucocorticoid (chủ yếu cortisol): cả hai đều hoạt hóa enzym “lipase phụ thuộc hormon” để giải phóng FFA khỏi mô mỡ.
- GH cũng gây huy động nhanh nhưng gián tiếp qua sự tăng chuyển hóa ở mọi tế bào cơ thể để huy động FFA ở mức trung bình.

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

### 1.4.2. Hormon kích thích tổng hợp triglycerid

- Insulin: giúp glucid nhanh chóng vào tế bào và sử dụng, đẩy mạnh chu trình pentose cung cấp NADPH<sub>2</sub> làm tăng cao các mẫu acetyl-CoA và hydro, là những nguyên liệu chính tổng hợp acid béo. Insulin còn ức chế hoạt động adenyl-cyclase, ức chế tổng hợp AMP vòng làm giảm hoạt động triglycerid lipase, giảm thoái hóa lipid.
- Prostaglandin E: PGE<sub>1</sub> có tác dụng chống thoái hóa, tăng tổng hợp lipid, giống như insulin nhưng yếu hơn nhiều.

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



Sơ đồ 7.2. Tóm tắt vai trò hormon trong chuyển hóa lipid

## 2. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID

### 2.1. Tăng lipid máu

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

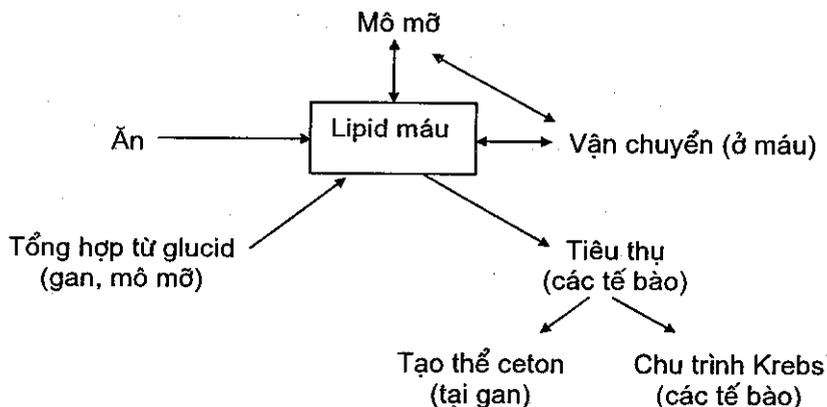
- Phân loại và cơ chế:

- + Gặp sau bữa ăn, tryglycerid tăng sớm và cao nhất, sau đó là phospholipid, cholesterol. Dầu thực vật làm tăng lipid máu nhanh nhưng cũng giảm



nhanh, mỡ động vật thì ngược lại. Lipid máu tăng sau khi ăn thường ở dạng hạt nhỏ làm huyết tương đục, do đó thường lấy máu xét nghiệm vào buổi sáng chưa ăn gì.

- + Tăng lipid do huy động: ưu năng tuyến yên, tuyến giáp, thượng thận...
- + Do giảm sử dụng và chuyển hóa: vàng da tắc mật, ngộ độc rượu, thuốc mê..., gan giảm sản xuất chất vận chuyển mỡ (apoprotein).



Sơ đồ 7.3. Cân bằng lipid máu

– Hậu quả:

Tăng lipid máu trong một thời gian ngắn không gây hậu quả gì đáng kể, nhưng nếu tăng kéo dài thì dẫn đến một số hậu quả: béo phì, suy giảm chức năng một số cơ quan (gan), tăng cholesterol xơ vữa động mạch.

## 2.2. Rối loạn lipoprotein

Thường gặp là tăng lipoprotein và gây nhiều bệnh lý. Giảm LP ít gặp và thường là bẩm sinh.

– Tăng lipoprotein.

- + Mắc phải: Tăng chung LP, do thiếu enzym lipo-protein lipase (người già, cơ địa xơ vữa, tiểu đường).

Tăng riêng lẻ một số thành phần LP: tăng  $\beta$ - LP kèm theo tăng cholesterol (bệnh u vàng: xanthroma, xơ vữa động mạch). Tăng  $\beta$ - LP và tiền  $\beta$ - LP có kèm tăng glycerid và cholesterol (bệnh u vàng và xơ vữa động mạch). Tăng tiền  $\beta$ - LP nhưng giảm  $\alpha$ - và  $\beta$ - LP (tiểu đường, béo phì, xơ vữa mạch). Tăng tiền  $\beta$ - LP kèm tăng đường chấp, glycerid, cholesterol (tiểu đường, béo phì).

+ Di truyền: 5 typ

Typ	Tên chung	Tăng LP	Tăng lipid	RL di truyền
I	Tăng lipid ngoại sinh	Chylomicron	Triglycerid	Giảm hoạt tính lipase, thiếu apo-pro
Ila	Tăng cholesterol	LDL	Cholesterol	Tăng cholesterol gia đình, tăng cholesterol đa gen
Ilb	Tăng LP hỗn hợp	LDL, VLDL	Cholesterol Triglycerid	Tăng LP hỗn hợp có tính gia đình (GĐ)
III	Tăng LP tồn lưu	$\beta$ -VLDL	Triglycerid Cholesterol	RL $\beta$ -LP có tính GĐ
IV	Tăng LP nội sinh	VLDL	Triglycerid	Tăng triglycerid. GĐ, tăng LP hỗn hợp GĐ, bệnh Tangier
V	Tăng LP hỗn hợp	VLDL, chylo	Triglycerid, Cholesterol	Giảm LP-lipase GĐ, thiếu Apo-P có tính GĐ.

- Giảm LP: Không có  $\beta$ -lipo, hiếm gặp, là một bệnh di truyền, tích glycerid ở ruột, gan, lipid máu thấp.

Giảm  $\alpha$ - lipoprotein: cũng có tính gia đình, giảm  $\alpha$ - lipo, tăng VLDL và chylomicron gây tích cholesterol ở các mô.

### 2.3. Rối loạn chuyển hóa cholesterol

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

Ở động vật ăn thịt, cholesterol do hai nguồn: ăn (chủ yếu) và tự tổng hợp (một phần).

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

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

- Tăng cholesterol máu:

+ Nguyên nhân: Do ăn nhiều các thức ăn giàu cholesterol: lòng đỏ trứng, mỡ động vật, gan, não. Do kém đào thải, ứ lại trong cơ thể: vàng da tắc mật. Tăng huyết động: tăng cùng với lipid máu: tiểu đường tụy, hội chứng thận hư. Do thoái hóa chậm: thiếu năng tuyến giáp, tích đọng glycogen trong tế bào gan.

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

- Giảm cholesterol máu:

Do tăng đào thải ra ngoài, hoặc giảm hấp thu: ly amip giai đoạn đầu, viêm ruột già, Basedow. Có trường hợp giảm cholesterol bẩm sinh, do một gen lặn gây ra. Hậu quả là thiếu nguyên liệu sản xuất một số hormon và muối mật.

## 2.4. Béo phì

Béo phì là sự tích lũy mỡ quá mức và không bình thường tại một vùng cơ thể hay toàn thân khiến trọng lượng thân thể nặng thêm 20% mức quy định, ảnh hưởng đến sức khỏe.

Tình trạng thừa cân béo phì tăng lên nhanh chóng không chỉ ở người trưởng thành mà ở cả trẻ em tại mọi quốc gia nhất là các nước phát triển. Thừa cân béo phì không những có ngoại hình nặng nề, khó khăn cho các hoạt động hàng ngày, hoạt động của các cơ quan mà liên quan chặt chẽ với các bệnh không lây nhiễm như: hội chứng chuyển hóa, đái tháo đường typ II, tăng mỡ máu, cao huyết áp, bệnh tim mạch, đột quỵ, sỏi mật, bệnh xương khớp, ung thư...

Ở Việt Nam, cùng với sự tăng trưởng nhanh chóng của nền kinh tế đi kèm với sự thay đổi lối sống đã tăng tỷ lệ số người thừa cân béo phì ở mọi lứa tuổi. Hiện chưa có thống kê chính xác cấp quốc gia về tỷ lệ thừa cân béo phì ở các lứa tuổi, ước tính tỷ lệ thừa cân và béo phì khoảng 5,6 - 6,5%, ở các thành phố thừa cân béo phì cao hơn ở các vùng nông thôn.

Đánh giá béo phì: Có nhiều cách đánh giá béo phì nhưng phương pháp sử dụng số đo chiều cao và cân nặng của cơ thể để tính chỉ số khối cơ thể BMI (body mass index) là phổ biến.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{[\text{chiều cao (m)}]^2}$$

Phân loại béo phì theo WHO (2004)	Phân loại béo phì theo Hội đồng ĐTD châu Á (2000)	Mức độ
BMI ≥ 40	BMI ≥ 35	Béo phì độ III
35 → 39,99	30 → 34,99	Béo phì độ II
30 → 34,99	25 → 29,99	Béo phì độ I
25 → 29,99	23 → 24,99	Thừa cân
18,5 → 24,99	18,5 → 22,99	Bình thường

Các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ bệnh béo phì:

- Yếu tố di truyền: BMI liên quan chặt chẽ đến tính gia đình: những người cùng huyết thống, cùng phả hệ, một số gen liên kết liên quan với kiểu

hình béo phì, các đột biến thể lặn ở các gen leptin, thụ thể leptin trên NST thường.

- Thay đổi lối sống: lối sống tĩnh tại, ít hoạt động nên ít tiêu hao năng lượng, thức ăn nhanh chứa nhiều chất béo, nhiều đường (nhiều năng lượng).
- Một số bệnh lý: chấn thương vùng dưới đồi kích thích trung tâm thèm ăn, rối loạn tâm thần
- Béo phì liên quan đến: Hội chứng chuyển hóa, bệnh tim mạch, tăng huyết áp, đột quỵ, thoái hóa xương khớp, ung thư (ung thư vú, tử cung, đại tràng, túi mật, gan, phổi)...

Có thể gặp béo phì trong một số trường hợp bệnh lý đưa đến ăn nhiều; hoặc khi cơ thể có xu hướng tăng tổng hợp lipid, hoặc giảm huy động.

- Ăn nhiều: Vùng dưới đồi có cặp nhân bụng bên chi phối cảm giác thèm ăn, còn cặp nhân bụng giữa chi phối cảm giác chán ăn. Thử nghiệm phá hai nhân bụng giữa của chuột thì chuột ăn rất nhiều, ăn không biết chán, béo rất nhanh. Trong thực tế lâm sàng, có một số trường hợp sau viêm não, sau chấn thương vùng dưới đồi, bệnh nhân trở nên ăn rất nhiều, tăng cân nhanh, tích mỡ khắp nơi trong cơ thể.

Một số người có xu thế tăng tiết insulin, hoặc tăng hoạt tính insulin đưa đến ăn nhiều và tạo ưu thế chuyển thức ăn glucid (đường, bột) thành mỡ gây tích mỡ nhanh. Nhiều cơ thể già cũng có xu hướng tích mỡ, một phần do giảm vận động, phần khác do suy yếu các tuyến huy động mỡ.

- Giảm huy động: Thử nghiệm cắt thần kinh giao cảm bụng làm đọng mỡ quanh thận; còn khi cắt hạch giao cảm thất lưng làm tăng khối lượng mô mỡ ở vùng khung chậu và bụng. Trong một số trường hợp chấn thương cột sống ở người thường có ứ đọng mỡ ở các khu vực mà thần kinh giao cảm chi phối cho vùng đó bị tổn thương.
- Do rối loạn nội tiết: Ưu năng thượng thận (hội chứng Cushing) gây tích mỡ ở cổ, gáy, mặt, thân và nói chung là phần trên cơ thể. Tổn thương vùng dưới đồi, suy giảm tuyến sinh dục (gồm thiếu và một số trường hợp tuổi già) gây tích mỡ ở bụng, đùi, mông (phần dưới cơ thể)...
- Hậu quả của béo: Hoạt động nặng nề, chậm chạp, giảm khả năng lao động. Mỡ bọc quanh tim tạo thêm gánh nặng cho tim khi co bóp. Người béo dễ bị tiểu đường, xơ vữa động mạch và nhiều bệnh khác. Thống kê cho thấy tuổi thọ giảm so với nhóm không béo phì.

## 2.5. Gầy

Đối lập với béo, gầy là tình trạng trọng lượng thân thể thấp hơn 20% so



với quy định. Gây có thể do kém hấp thu: gặp trong bệnh lý đường tiêu hóa, các bệnh gây chán ăn (ung thư, thần kinh, lo âu). Còn có thể do tăng sử dụng: sốt, nhiễm khuẩn kéo dài, khối u, cường năng tuyến giáp. Các trường hợp mất các chất ra ngoài: lỗ rò lớn, tiểu đường, thận hư nhiễm mỡ... cũng dễ đưa đến suy mòn và giảm thể trọng.

## 2.6. Mỡ hóa gan (xem thêm bài Sinh lý bệnh chức năng gan).

Đó là tình trạng tế bào gan bị tích đọng một lượng lipid lớn và kéo dài, ảnh hưởng xấu tới chức năng chung của gan. Tùy mức độ, người ta chia ra: thâm nhiễm mỡ (infiltration): tạm thời, có thể phục hồi hoàn toàn; và thoái hóa mỡ (degeneration): khi cấu trúc và chức năng tế bào gan đã thay đổi, tiến tới xơ gan.

## 2.7. Xơ vữa động mạch

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

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

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

LDL-cholesterol: trong thành phần chỉ có 25% protid, còn 75% là lipid

(chủ yếu là phospholipid và cholesterol, rất ít triglycerid). LDL thuộc  $\beta$ -LP. LDL vận chuyển cholesterol từ máu đến các mô, do vậy thường gây lắng đọng ở thành mạch. Acid béo bão hòa có tác dụng làm tăng LDL.

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

- Xơ vữa có thể do:

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

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

- Nguyên nhân tăng LDL, giảm HDL:

- + Giảm protid máu.
  - + Không có thụ thể tiếp nhận LDL-cholesterol: bệnh có tính di truyền, nếu là đồng hợp tử thì bệnh xuất hiện khi còn trẻ (10 tuổi) và nặng, nếu là dị hợp tử thì bệnh nhẹ hơn, kéo dài hơn (20 tuổi).
  - + Giảm lipoprotein lipase di truyền.
  - + Ăn nhiều mỡ động vật, thức ăn giàu cholesterol.
  - + Điều kiện thuận lợi giúp cholesterol tăng mức lắng đọng: Đây chính là các yếu tố nguy cơ: gồm thiếu vitamin C, giảm sút hệ enzym heparin lipase (ở người cao tuổi), lipid máu tăng cao kéo dài, cao huyết áp, có tổn thương ở vách mạch; nghiện thuốc lá, rượu; ít vận động thể lực...
- Hậu quả: Tùy vị trí và phạm vi xơ vữa. Nặng nhất là xơ vữa động mạch vành và động mạch não (nguyên nhân tử vong chủ yếu khi sang thế kỷ XXI), biến chứng nghiêm trọng nhất là tắc mạch và vỡ mạch.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy nêu các hormon kích thích tổng hợp triglycerid?
2. Hãy nêu các hormon có tác dụng thoái hóa lipid?
3. Trình bày nguyên nhân gây tăng lipid máu?
4. Nguyên nhân và hậu quả tăng lipid máu?
5. Nguyên nhân và hậu quả tăng cholesterol máu?
6. Vai trò LDL và HDL trong vận chuyển và xử lý cholesterol?
7. Hãy nêu các yếu tố thuận lợi làm tăng lắng đọng cholesterol ở thành mạch?
8. Trình bày cơ chế xơ vữa động mạch?
9. Phân tích hậu quả của xơ vữa động mạch?
10. Phân tích bệnh nguyên và bệnh sinh của béo phì?

# SINH LÝ BỆNH HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA (Metabolic syndrome)

## MỤC TIÊU

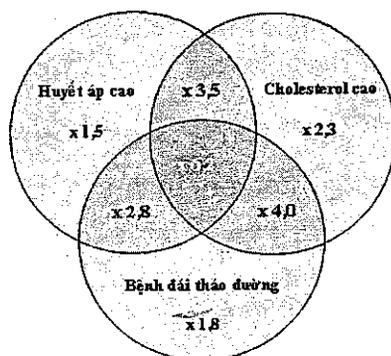
1. Trình bày định nghĩa và các yếu tố chính có mặt trong hội chứng chuyển hóa.
2. Nêu cơ chế sinh bệnh dẫn đến các hậu quả của hội chứng chuyển hóa.
3. Trình bày vai trò của chất vận chuyển cholesteryl-ester (CETP).

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng chuyển hóa là tên gọi được sử dụng rộng rãi hiện nay. Tuy nhiên, một số tên gọi trong quá khứ đến nay vẫn đôi khi xuất hiện trong y văn. Điều thống nhất : Sự phát hiện hội chứng chuyển hóa là thành tựu y học của thế kỷ XXI. Nó giúp phát hiện sớm những bệnh gây tử vong lớn nhất hiện nay.

### 1.1. Những nhận xét lâm sàng

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



Hình 8.1. Nguy cơ mắc bệnh mạch vành liên quan tới cao huyết áp, cao nồng độ cholesterol và bệnh đái tháo đường

Hình 8.1 cho thấy: Cao huyết áp làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành lên 1,5 lần, đái tháo đường làm tăng nguy cơ gấp 1,8 lần; nếu một người mang cả hai yếu tố này thì nguy cơ tăng lên 2,8 lần...v.v.

Đã có những nỗ lực lớn của y học thế giới theo dõi thể trạng, cơ địa và những thay đổi trong máu người béo phì ngay từ khi các bệnh trên chưa xuất hiện. Kết quả ban đầu thấy rằng các thành phần lipid - huyết bị thay đổi thể hiện tình trạng mất cân bằng giữa tích lũy và huy động lipid khiến cơ thể dễ béo lên. Ví dụ, một công trình theo dõi 16 năm cho thấy rằng nếu khối mỡ tăng trung bình mỗi năm 2,25 kg thì bệnh mạch vành tăng 20% ở nam giới và 37% ở nữ giới. Ngược lại, nếu người béo phì giảm 2,25 kg mỡ/năm thì bệnh này cũng giảm 47% ở nam và 40% ở nữ. Những điều tra khác cho thấy nếu người béo phì có bệnh đái tháo đường, cao huyết áp và rối loạn mỡ huyết (tăng nồng độ cholesterol) thì có nguy cơ rất cao sẽ mắc bệnh mạch vành, ví dụ gấp 6,2 lần người thường (hình 8.1).

Đến nay, giới y học thống nhất rằng bệnh đái tháo đường và bệnh mạch vành tuy có những liên quan (như hình 8.1 cho thấy) nhưng không mang tính chất "nhân - quả", mà cả hai đều là hậu quả chung của một chứng chuyển hoá. Nói khác, ngày nay người ta quan niệm bệnh đái tháo đường không nằm trong cơ cấu của hội chứng này, mà là hậu quả. Quan niệm như vậy giúp phát hiện và điều trị sớm bệnh đái tháo đường bằng cách chẩn đoán sớm hội chứng chuyển hóa.

## 1.2. Định nghĩa

Có nhiều định nghĩa, cũng như có nhiều tên gọi dành cho hội chứng này. Dưới đây là định nghĩa chung nhất.

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

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

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

## 1.3. Phát hiện và xác định hội chứng chuyển hóa

Năm 1988 trong hội nghị thường niên của Hội đái tháo đường Mỹ, Gerald Reaven nêu ra hội chứng chuyển hóa - khi đó ông khiêm tốn gọi là "hội chứng X", gồm có:

- Tích mỡ ở thận (tăng số đo vòng bụng)
- Cao huyết áp
- Rối loạn lipid- huyết.

Ở nhóm người mà ông theo dõi, bệnh đái tháo đường từ giai đoạn tiên phát cho tới khi bệnh xuất hiện.

Về sau, các nghiên cứu sâu hơn đã bổ sung thêm nhiều dữ kiện, do vậy cũng có những tên gọi khác được đề nghị cho hội chứng này. Ví dụ: Hội chứng rối loạn chuyển hóa X (dysmetabolic syndrome X), hội chứng kháng insulin, hội chứng tiền đái tháo đường, hội chứng rối loạn chuyển hóa liên quan tim mạch (cardiovascular dysmetabolic syndrome)... và gần đây nhất là *Hội chứng Reaven* để ghi nhận công của người đầu tiên mô tả đó.

## 2. CÁC YẾU TỐ

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

### 2.1. Béo trung tâm

Tích mỡ ở bụng và nội tạng trong bụng khiến vòng bụng tăng lên. Con số có thể khác nhau tùy địa dư.

Con số của WHO:

- BMI (body mass index) > 30 kg/m<sup>2</sup>; về sau có nơi đưa ra 25kgv/m<sup>2</sup>;
- Vòng bụng đạt và vượt 102 cm (nam) và 88 cm (nữ);
- Tỷ lệ (vòng) bụng/hông > 0,9 (nam) và > 0,85 (nữ).

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

**2.2. Huyết áp:**  $\geq 90$  và  $\geq 140$  mmHg. Có nơi đưa ra con số 85 và 130 mmHg.

**2.3. Nồng độ glucose - huyết đo khi đói**  $\geq 110$  mg /100ml.

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

### 2.4. Nồng độ bất thường các loại lipid -huyết

- Tăng nồng độ triglycerid, một con số do WHO đưa ra là đạt và vượt 1,695 mmol/lit, hoặc 150 mg /100ml;
- Tăng nồng độ chung cholesterol.
- Giảm nồng độ HDL-C. Con số của WHO: bằng hoặc thấp hơn 0,9 mmol/lit; hoặc <40 mg/100ml (nam) và <50mg/100ml (nữ);
- Đặc biệt là tăng nồng độ LDL. Do phí tổn lớn khi đo, nên nồng độ LDL thực tế được tính toán bằng cách lấy nồng độ cholesterol toàn phần trừ đi HDL.



## 2.5. Ngoài ra, còn yếu tố khác

- Tình trạng tăng đông (tăng nồng độ fibrinogen và plasminogen -activator inhibitor-1...).
- Tăng nồng độ creatinin huyết và acid uric huyết.
- Albumin niệu vi thể: 20 mg /phút, hoặc tỷ lệ albumin /creatinin  $\geq 30$  mg /g.
- Rối loạn chức năng hệ nội mạc (tăng nồng độ các phân tử gây kết dính, kể cả có kết dính đơn nhân).

## 2.6. Chẩn đoán và khẳng định

Trên thực tế lâm sàng, người ta dựa vào các biểu hiện dễ quan sát và dễ đo đạc, nhưng đủ tin cậy, để chẩn đoán hội chứng chuyển hoá với chi phí thấp, có thể áp dụng cho số đông người ở cộng đồng:

- Vòng bụng
- Triglycerid huyết
- HDL-C
- Glucose huyết khi đói
- Huyết áp
- Có thể đo cả cholesterol toàn phần.

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

## 3. SINH LÝ BỆNH HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

### 3.1. Cơ sở khởi thủy của hội chứng chuyển hoá là tình trạng kháng insulin

Loại tế bào kháng insulin thấy rõ nhất trong hội chứng này là: a) *tế bào mỡ* (nơi tích lũy và huy động lipid) và b) *tế bào của hệ cơ bắp* (nơi chủ yếu thu nhận glucose và tiêu thụ thể ceton, sản phẩm của chuyển hoá mỡ). Đây cũng là những cơ quan có khối lượng rất lớn trong cơ thể, do vậy dễ hiểu khi chúng kháng insulin sẽ khiến tuyến tụy (nội) tăng cường sản xuất bù.

### 3.2. Vai trò chuyển hoá glucose trong hội chứng chuyển hóa

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

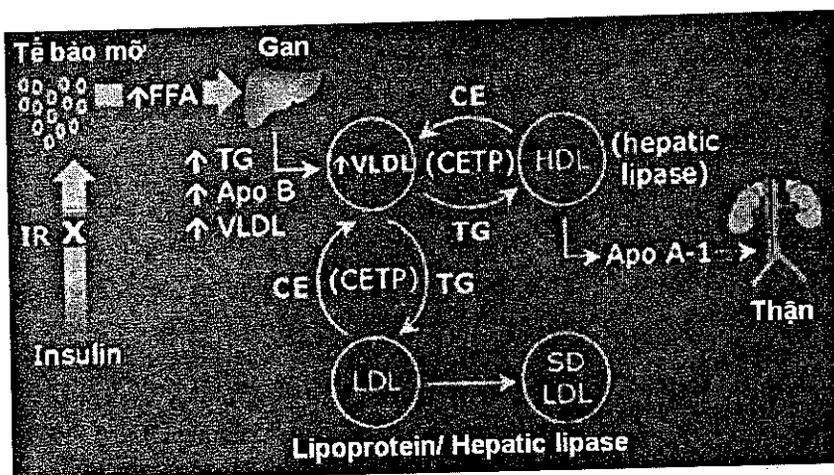
Chính do kém dung nạp nên nồng độ glucose đo ngay lúc đói vẫn thường xuyên cao trong máu, mặc dù trong tế bào cơ vẫn lại thiếu glucid (tạo cảm giác thèm ăn, do vậy dễ béo phì: xem bệnh đái tháo đường, bài Rối loạn chuyển hoá glucid). Và đây là sự tiềm ẩn bệnh đái tháo đường.

Tình trạng kém dung nạp glucose sẽ được giảm bớt đáng kể nếu glucid trong thức ăn thuộc dạng chậm được tiêu hoá. Nhờ vậy, glucose không hấp thu quá nhanh (ví dụ, ăn ngũ cốc ở dạng hạt thô, ăn nhiều bữa); ngược lại nồng độ glucose huyết sẽ tăng nhanh chóng và sớm đạt tối đa nếu thức ăn dưới dạng glucid hấp thu nhanh (đường saccharose, glucose, bánh ngọt, kẹo, tinh bột... là những thứ người béo phì rất khoái khẩu).

### 3.3. Vai trò chuyển hoá lipid

Do thiếu glucose trong tế bào nên acid béo tự do (FFA - free fat acid) từ mô mỡ được huy động vào máu làm tăng nồng độ chất này trong máu. Đó là sự phản ứng bù trong đói nói chung (xem bài Đói). Chúng vào gan để được tổng hợp thành triglycerid và lipoprotein tỷ trọng cực thấp (VLDL) đây là dạng chứa cholesterol với tỷ lệ rất cao.

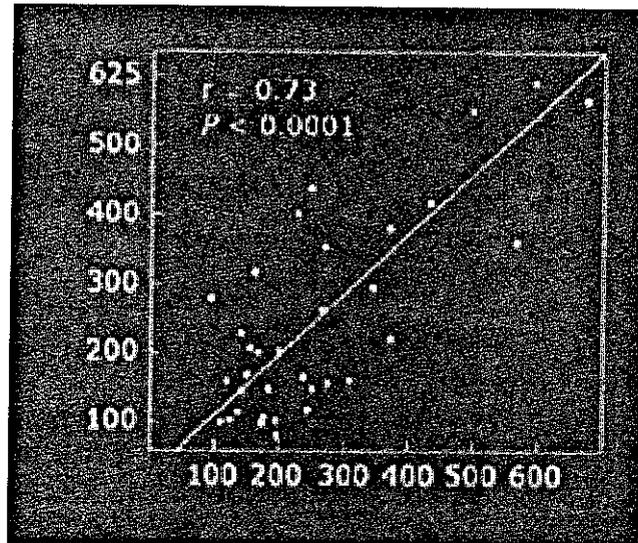
Từ VLDL, cơ thể sản xuất HDL hay LDL tùy thuộc vào mức độ hoạt động của một chất có tên *protein vận chuyển cholesteryl ester* (cholesteryl ester transfer protein - viết tắt CETP). Trong Hội chứng chuyển hoá, CETP hoạt động mạnh làm cho nồng độ HDL giảm; còn LDL thì tăng. Do vậy, nồng độ thấp HDL là tiêu chuẩn quan trọng của Hội chứng chuyển hoá.



Hình 8.2. Cơ chế kháng insulin đưa đến rối loạn lipid huyết và vai trò của CETP (phần 4)

### 3.4. Sự thích nghi ở giai đoạn đầu

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



Hình 8.3. Tương quan giữa kháng insulin và tăng lipid huyết  
( $r = 0,73$ ;  $P < 0,0001$ )

## 4. VAI TRÒ CHẤT VẬN CHUYỂN CHOLESTERYL-ESTER (CETP)

### 4.1. Sơ lược về CETP

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

Nồng độ LDL tăng cao là tác nhân khởi phát và trực tiếp của xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, vai trò sinh lý thật sự của LDL là trao cholesterol cho các tế

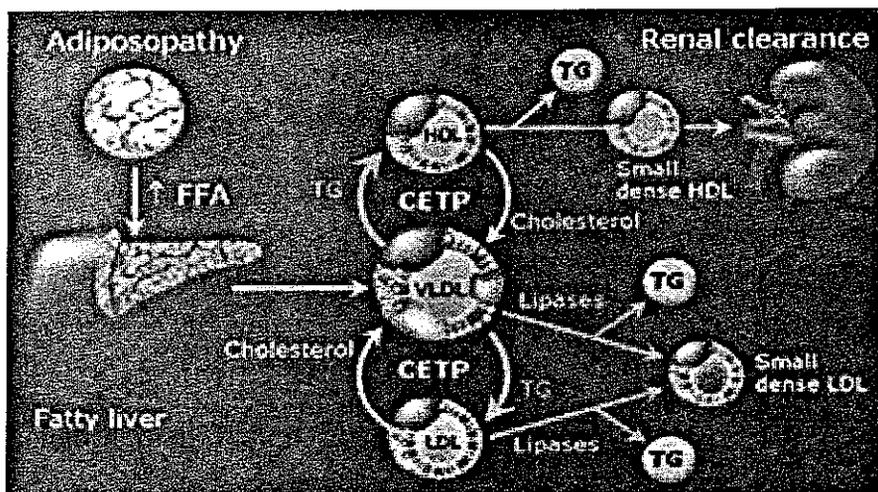
bào để chúng sử dụng trong tạo màng, sản xuất một số hoạt chất cho cơ thể: muối mật (ở tế bào gan), hormon steroid (ở tế bào thượng thận, sinh dục), tạo vitamin D (ở tế bào da)...

Nói khác, cơ thể cần cả HDL lẫn LDL nhưng cần nhất là sự cân bằng nồng độ của hai chất này.

Nếu nồng độ HDL dưới 40 mg /100 ml, do vậy, lượng cholesterol thải trừ bị giảm đi, thì dầu LDL có được duy trì ở nồng độ thấp (bằng thuốc) cơ thể vẫn có nguy cơ bị xơ vữa động mạch.

#### 4.2. Tác dụng của CETP

CETP được cho là có tác dụng làm hoán đổi hai chất triglycerid và cholesterol để VLDL biến thành LDL và HDL (xem hình 8.4). Chức năng sinh lý của CETP là duy trì cân bằng nồng độ HDL và LDL sao cho nhu cầu đào thải và cung cấp cholesterol giữ được cân bằng.



Hình 8.4. Vai trò CEPT và rối loạn lipid huyết trong hội chứng chuyển hoá

Ở những người bình thường (không có hội chứng chuyển hoá), CETP không tăng tác dụng, nhờ vậy lượng HDL được tạo ra phù hợp với yêu cầu đào thải cholesterol; còn LDL cũng có nồng độ phù hợp với yêu cầu cung cấp cholesterol như một nguyên liệu cho các tế bào nói chung và một tế bào đặc biệt (tuyến, da). Nhưng tình hình sẽ ngược lại ở người mang hội chứng này. Các thuốc ức chế tác dụng hoặc làm huỷ CETP đó được sử dụng trong điều trị

*Những đột biến gen* nếu làm giảm sản xuất CETP được coi là góp phần tạo nên cơ địa khó mắc bệnh xơ vữa và đái tháo đường, tức cơ địa tăng tuổi thọ. Kết quả sẽ ngược lại, nếu đột biến gen làm cơ thể tăng sản xuất chất này mà một hậu quả sớm là làm xuất hiện hội chứng chuyển hoá.

## 5. XỬ LÝ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

Yếu tố thúc đẩy khiến hội chứng này xuất hiện sớm và tiến triển nhanh là: thói quen hút thuốc, ít vận động thể lực, chế độ ăn nhiều glucid (nhất là loại hấp thu nhanh), nhiều mỡ động vật. Tuổi già cũng là yếu tố cần nghĩ tới - người già 60 tuổi cần được quan tâm đánh giá mức độ hội chứng chuyển hoá. Nhưng quan trọng nhất là cơ địa (di truyền). Nói khác, ngành lão khoa cần đặc biệt quan tâm người có cơ địa kháng insulin khi họ đạt tuổi nào đó.

### Dự phòng

- Chú ý khi cơ thể bước vào tuổi già. Đặc biệt chú ý khi có cơ địa di truyền (có cha, hoặc mẹ, hoặc cả hai đã từng có hội chứng này, hoặc chết do đái tháo đường, xơ vữa, bệnh mạch vành).
- Theo dõi sớm, định kỳ xét nghiệm, nếu có những biểu hiện đầu tiên càng cần chú ý.
- Thay đổi thói quen có hại trong phong cách sống; tạo thói quen tốt;
- Thay đổi chế độ ăn: thành phần thức ăn và số calo không thừa...

### Điều trị

Nguyên tắc điều trị hội chứng chuyển hoá là nhằm tăng tính nhạy cảm insulin, kiểm soát huyết áp và đường huyết mà cơ sở chính là điều chỉnh lối sống tích cực và điều trị thuốc thích hợp cho mỗi thành phần của nó khi có chỉ định.

Các biện pháp thay đổi lối sống:

- Thay đổi hẳn thói quen có hại trong phong cách sống;
- Thay đổi chế độ ăn: giảm số calo từ glucid (còn tối đa 50% trong khẩu phần, nhất là giảm đường, bột; thay bằng ngũ cốc còn ở dạng hạt), hạn chế tối đa mỡ động vật (lipid bão hoà) thay bằng lipid thực vật, hạn chế thực ăn chứa nhiều cholesterol (lòng đỏ trứng, gan, phủ tạng), thay protid từ thịt màu đỏ sang thịt màu trắng, cá, hải sản; thay một phần protid động vật bằng protid thực vật...
- Vận động thể lực, không chế tăng vòng bụng;
- Tăng lượng vitamin oxy hoá trong khẩu phần.

Việc điều trị các bất thường về chuyển hoá cần được cân nhắc trên từng bệnh nhân, khi cần có thể phối hợp nhiều thuốc khác nhau để giảm nguy cơ của hội chứng chuyển hoá nhưng phải hết sức cẩn thận vì chưa có một phương thức nào là tối ưu.

- Điều trị tình trạng thừa cân/béo phì.
- Điều trị tăng huyết áp.
- Điều trị tăng triglycerid và hoặc thấp HDL-C.
- Điều trị đái tháo đường.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy trình bày định nghĩa của hội chứng chuyển hóa?
2. Hãy nêu các yếu tố có mặt trong hội chứng chuyển hóa?
3. Phân tích đặc điểm của béo phì trong hội chứng chuyển hóa?
4. Trình bày đặc điểm của rối loạn lipid huyết trong hội chứng chuyển hóa?
5. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa trên lâm sàng?
6. Hãy nêu cơ chế sinh lý bệnh dẫn đến hậu quả của hội chứng chuyển hóa?
7. Phân tích các đặc điểm chuyển hóa glucose và lipid trong bệnh sinh của hội chứng chuyển hóa?
8. Trình bày đặc điểm và vai trò CEPT trong hội chứng chuyển hóa?
9. Nguyên tắc dự phòng hội chứng chuyển hóa?
10. Những biện pháp cần thực hiện khi phát hiện mắc bệnh?

# RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

## MỤC TIÊU

1. Trình bày các yếu tố tham gia điều hòa nước, điện giải trong và ngoài tế bào, trong và ngoài lòng mạch.
2. Nêu ba cách phân loại mất nước, cho ví dụ.
3. Trình bày sơ đồ cơ chế bệnh sinh dẫn đến vòng xoắn bệnh lý trong tiêu chảy cấp.
4. Trình bày các cơ chế gây phù, cho ví dụ.

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Nước và các chất điện giải là thành phần không thể thiếu được của mọi cơ thể. Mọi phản ứng sinh hóa diễn ra không thể thiếu nước và muối. Chuyển hóa nước và các chất điện giải liên quan chặt chẽ với nhau trong sinh lý cũng như bệnh lý.

## 2. VAI TRÒ CỦA NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

### 2.1. Nước

Chiếm từ 60 - 80% trọng lượng cơ thể. Một người trưởng thành nặng 60kg có tới 39 - 42kg nước và nếu mất 1/10 số đó (khoảng 4 lít) mà không được bù đắp kịp thời sẽ bắt đầu xuất hiện những dấu hiệu bệnh lý. Khi mất 20% số đó (khoảng 8lít) có thể gây tử vong. Cơ thể càng trẻ càng chứa nhiều nước. Bào thai chứa 90 - 97% nước, trẻ sơ sinh 85% nước, trẻ đang bú 75%, người lớn 65 - 70%, người già 60 - 65%. Trong cơ thể cơ quan nào càng hoạt động thì càng nhiều nước ví dụ như: não, gan, tim, thận, phổi, cơ, lách... có tỷ lệ nước trên 70%, da 58%, sụn xương dưới 40% mô mỡ dưới 10%, lông móng dưới 5%.

#### *Vai trò của nước:*

- Duy trì khối lượng tuần hoàn, qua đó góp phần duy trì huyết áp;
- Làm dung môi cho mọi chất dinh dưỡng, chuyển hóa, và đào thải, vận chuyển các chất đó trong cơ thể đồng thời trao đổi chúng với ngoại môi;

- Làm môi trường cho mọi phản ứng hóa học, đồng thời trực tiếp tham gia một số phản ứng (thủy phân, oxy hóa...);
- Giảm ma sát giữa các màng;
- Tham gia điều hòa thân nhiệt.

## 2.2. Các chất điện giải

Các muối trong cơ thể khi bị ion hóa tạo ra chất điện giải. Điện giải bao gồm các cation (như  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ...) và các anion (như  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^{--}$ ...). Mỗi loại tham gia vào một số hoạt động cụ thể; ví dụ  $\text{Ca}^{++}$  đối với dẫn truyền thần kinh, đông máu, tạo xương;  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$  trong chuyển hóa năng lượng;  $\text{Fe}^{++}$  trong vận chuyển oxy;  $\text{Cl}^-$  đối với độ toan dạ dày...

*Tuy nhiên vai trò chung của các chất điện giải là:*

- Quyết định chủ yếu áp lực thẩm thấu của cơ thể mà vai trò quan trọng nhất là  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^{--}$ ... Đó là do nhờ khối lượng thấp chúng tạo ra số tiểu phân rất lớn. Để so sánh, ta thấy protein trong máu có khối lượng ngang các chất điện giải nhưng chỉ đảm bảo được 0,5% áp lực thẩm thấu, vì phân tử lượng quá lớn nên tạo ra số tiểu phân protein ít hơn nhiều (so với điện giải);
- Tham gia các hệ thống đệm của cơ thể, quyết định sự điều hòa pH nội môi.

Bởi vậy, khi mất điện giải hay ứ đọng điện giải đều gây những rối loạn bệnh lý.

## 3. CÂN BẰNG XUẤT NHẬP NƯỚC VÀ MUỐI TRONG CƠ THỂ

### 3.1. Cân bằng xuất nhập nước của cơ thể

Hàng ngày, lượng nước nhập và xuất rất thay đổi, phụ thuộc vào lứa tuổi (cân nặng), thói quen ăn uống, môi trường (nóng, lạnh, độ ẩm...), điều kiện lao động... Do vậy có sự dao động rất lớn, 1,6 đến 3,5 lít ở người lớn. Tuy vậy lượng xuất và nhập luôn luôn phải cân bằng để không gây ứ nước hoặc mất nước.

- Lượng nước thu nhập hàng ngày là từ thức ăn, nước uống, ngoài ra còn có khoảng 0,3 lít nước nội sinh (do oxy hóa glucid, lipid, protid). Thông thường ở một người trưởng thành nó khoảng từ 2 - 2,5 lít.
- Lượng nước xuất ngang với lượng nước đã đưa vào, bao gồm:

Hơi thở: mỗi ngày cơ thể đào thải qua hơi thở khoảng 0,5 lít (0,4 - 0,7 lít); mồ hôi: trung bình khoảng 0,2 lít, có thể tăng lên gấp 5 hay 10 lần khi cơ thể cần thải nhiệt (sốt cao, nhiễm nóng, lao động nặng...); nước tiểu: trung bình lượng nước tiểu là 1,4 lít, dao động từ 0,7 - 2 lít; phân: lượng nước đào thải theo đường tiêu hóa không đáng kể, chỉ khoảng 0,1 lít trong một ngày.



### 3.2. Cân bằng xuất nhập muối

Hàng ngày cơ thể cần khoảng 10 - 20g muối trong đó chủ yếu là NaCl. Lượng NaCl có sẵn trong lương thực, thực phẩm thường không đủ, phải bổ sung thêm khi chế biến thức ăn. Các muối khác như Mg, K, Ca... có sẵn và đủ trong thực phẩm rau, quả, các loại thịt cá ta ăn hàng ngày. Riêng trẻ em, phụ nữ có thai, lượng Ca, P cần nhiều hơn.

Muối đào thải chủ yếu theo nước tiểu, mồ hôi, còn đào thải qua phân thì rất ít.

Cũng như nước, từng chất điện giải được hấp thu và đào thải cân bằng nhau. Thừa ứ hay thiếu hụt chúng trong cơ thể đều có thể gây những rối loạn. Khi vào cơ thể, trong các dịch, các chất điện giải có xu hướng làm tăng áp lực thẩm thấu (gây cảm giác khát) cơ thể phải hấp thu một lượng nước thích hợp để đưa áp lực thẩm thấu trở về đẳng trương. Ví dụ, đưa vào cơ thể 9g NaCl, cảm giác khát sẽ giúp ta uống vào 1 lít nước. Đó là cách thích nghi tạm thời. Về cơ bản, để khỏi tích lũy chúng, cơ thể sẽ thải chúng qua thận.

## 4. SỰ PHÂN BỐ VÀ TRAO ĐỔI NƯỚC, ĐIỆN GIẢI GIỮA CÁC KHU VỰC TRONG CƠ THỂ

### 4.1. Sự phân bố

Nước và các chất điện giải có ở mọi nơi trong cơ thể nhưng chúng được chia thành hai khu vực chính là trong và ngoài tế bào. Ngoài tế bào lại chia ra làm khu vực gian bào và khu vực lòng mạch.

- Về nước: một cơ thể nặng 60kg, sẽ chứa 42 lít nước (70%), được phân như sau:

+ Khu vực trong tế bào: Nước chiếm 50% trọng lượng cơ thể, tức là 30 lít;

+ Khu vực ngoài tế bào: Nước chiếm 20% trọng lượng cơ thể, tức 12 lít.

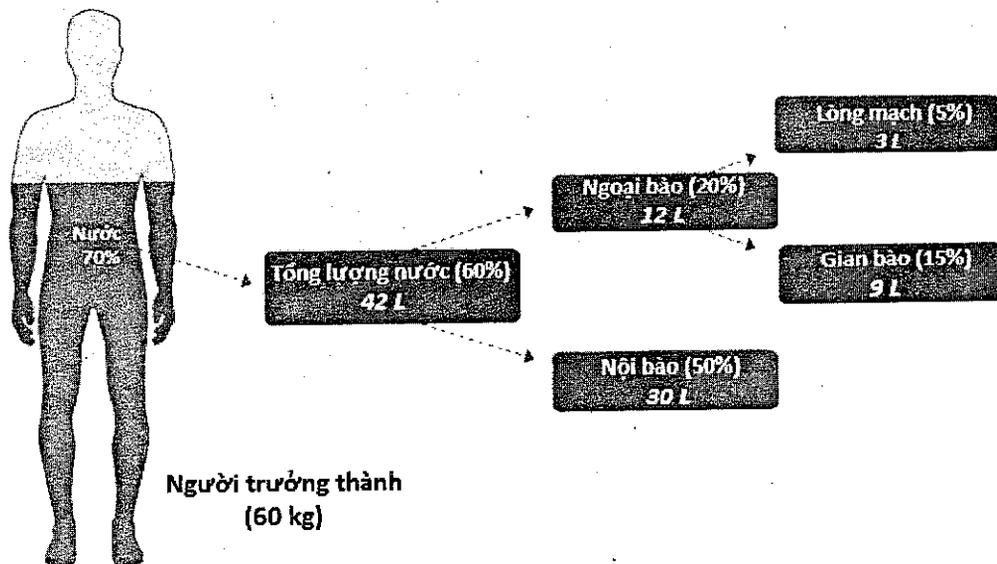
Khu vực này lại chia thành hai khu vực nhỏ hơn:

Khu vực gian bào: Nước chiếm 15% trọng lượng cơ thể, tức 9 lít;

Khu vực lòng mạch: Nước chiếm 5% trọng lượng cơ thể tức 3 lít;

- Về điện giải: Do vách mao mạch để mọi chất có trọng lượng phân tử dưới 68.000 qua lại tự do, nên nồng độ các chất giữa khu vực lòng mạch và khu vực gian bào về cơ bản giống nhau, và chỉ khác nhau về nồng độ protein. Trái lại, màng tế bào cho các phân tử qua lại có chọn lọc nên nồng độ các chất rất khác nhau giữa gian bào và tế bào, ví dụ, nồng độ  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  trong tế bào rất thấp, trong khi  $\text{K}^+$  và  $\text{HPO}_4^{2-}$  lại rất cao. Song, nếu tính tổng số anion và cation trong từng khu vực, thì lại tương đương nhau.





Hình 9.1. Phân bố nước trong cơ thể theo khu vực

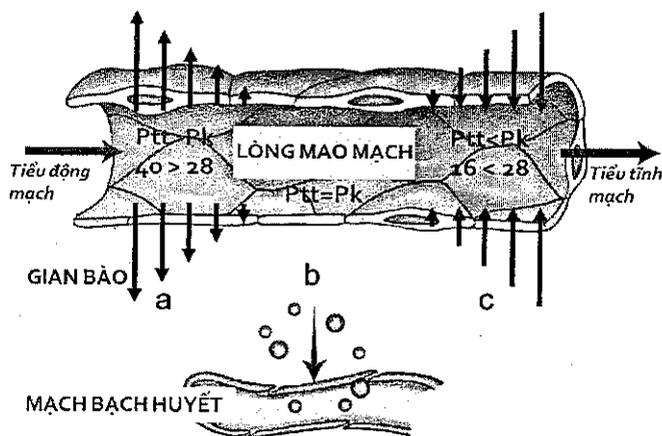
#### 4.2. Trao đổi giữa gian bào và lòng mạch

- Khi đưa nước và điện giải vào cơ thể, đầu tiên chúng vào lòng mạch (máu). Khi cơ thể mất nước và điện giải thì đây cũng là khu vực mất đầu tiên. Sự thay đổi lượng nước và điện giải ở lòng mạch lập tức gây ra sự trao đổi với gian bào qua vách mao mạch (tổng diện tích khoảng 1000 m<sup>2</sup>) và sự cân bằng về các chất hòa tan giữa hai khu vực rất nhanh được thiết lập (trừ protein).
- Tuy nhiên, dù không nhận thêm nước và điện giải, vẫn thường xuyên có sự trao đổi nước giữa hai khu vực trên, do sự khác nhau về áp lực thủy tĩnh và áp lực thẩm thấu keo giữa chúng.

Ở đầu một mao mạch luôn có dòng nước đi ra gian bào và cuối mao mạch liên tục có dòng nước từ gian bào đi vào lòng mạch. Vì số mao mạch rất lớn nên lượng nước trao đổi nói trên lên tới hàng nghìn lít mỗi ngày.

Cơ chế của hiện tượng trên là do ở đầu mao mạch có áp lực máu (áp lực thủy tĩnh) 40 mmHg, rồi 28 mmHg ở giữa và 16 mmHg ở cuối mao mạch (sự giảm dần áp lực này là do ảnh hưởng của gần tim hay xa tim). Áp lực này có xu hướng đẩy nước ra gian bào. Protein trong lòng mạch (chủ yếu do albumin đảm nhiệm) tạo ra một áp lực thẩm thấu keo, đạt giá trị 28 mmHg trong mọi mao mạch và có xu hướng kéo nước từ gian bào vào. Sự cân bằng giữa hai áp lực làm cho lượng nước thoát ra khỏi mao mạch tương đương lượng nước được kéo vào. Một lượng rất nhỏ (3 - 5 lít) không trở về mao mạch ngay mà theo đường bạch huyết về tuần hoàn chung. Có thể tóm tắt hoạt động của hai lực đó trong hình 9.2.

Khi cân bằng trên, giữa áp lực thẩm thấu - keo và áp lực thủy tĩnh bị thay đổi hay mao mạch tăng thấm với protein thì cân bằng vận chuyển nước và điện giải ở mao mạch sẽ bị phá vỡ, sẽ có rối loạn phân bố nước giữa hai khu vực.



Ptt: Áp lực thủy tĩnh, Pk: Áp lực keo.

a: Phần mao động mạch, nước ra ngoài gian bào. b: Phần giữa mao mạch, nơi cân bằng áp suất. c: Phần mao tĩnh mạch, nước từ gian bào vào lòng mạch.

**Hình 9.2.** Trao đổi nước giữa mao mạch và gian bào

### 4.3. Trao đổi giữa gian bào và tế bào

Gian bào là khu vực đệm giữa lòng mạch và tế bào. Màng tế bào ngăn cách hai khu vực này không để các ion tự do khuếch tán qua lại, do vậy thành phần điện giải giữa hai khu vực này khác hẳn nhau.  $\text{Na}^+$  ở gian bào có nồng độ rất cao, có thể khuếch tán vào tế bào, nhưng bị màng tế bào tích cực “bơm” ra với sự chi phí năng lượng (ATP). Cũng như vậy, nên nồng độ  $\text{K}^+$  trong tế bào có thể gấp 30 lần ở gian bào.

Như vậy, thành phần điện giải hai bên rất khác nhau, nhưng tổng lượng chúng lại tương tự nhau, nên áp lực thẩm thấu hai bên vẫn ngang nhau. Nếu áp lực thẩm thấu chênh lệch, thì nước sẽ trao đổi để lập lại sự cân bằng về áp lực thẩm thấu. Chẳng hạn nếu đưa vào máu 4g NaCl, thì có 3g sẽ vào gian bào làm áp lực thẩm thấu ở gian bào tăng lên.  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  không vào được tế bào, do đó trên 300 ml nước sẽ từ trong tế bào đi ra cho đến khi hai bên hết chênh lệch về áp lực thẩm thấu. Vì vậy, hồng cầu (tế bào) ngâm trong NaCl ưu trương sẽ bị teo lại vì mất nước, còn trong NaCl nhược trương thì hồng cầu phồng lên vì nhận thêm nước.

Khi mất cân bằng về áp lực thẩm thấu ở hai khu vực này, hoặc khi có tổn thương và rối loạn hoạt động của màng tế bào sẽ có những rối loạn trao đổi và vận chuyển.

## 5. ĐIỀU HÒA KHỐI LƯỢNG NƯỚC VÀ ÁP LỰC THẨM THẤU

### 5.1. Vai trò của thần kinh - cảm giác khát

Trung tâm khát nằm ở nhân bụng giữa, thuộc vùng dưới đồi. Khi kích thích nó bằng điện cực, con vật sẽ uống nước đến “ngộ độc”, còn khi hủy nó (bằng điện đông) con vật từ chối nước và chịu chết khát. Tác nhân kích thích trung tâm này là tình trạng tăng áp lực thẩm thấu của dịch ngoài tế bào, nghĩa là khi thừa muối hoặc thiếu nước (gây ưu trương), cơ thể sẽ nhập một lượng nước đến khi áp lực thẩm thấu trở về đẳng trương. Ngoài ra, thần kinh còn có cảm thụ quan đối với áp lực thẩm thấu (ở xoang động mạch cảnh, nhân trên thị (gây tiết ADH) và với khối lượng nước thì cảm thụ quan ở các tĩnh mạch lớn, vách nhĩ phải, thận... (gây tiết aldosteron).

### 5.2. Vai trò của nội tiết

Hai hormon có vai trò lớn nhất duy trì hằng định khối lượng nước và áp lực thẩm thấu là ADH và aldosteron (xem thêm bài Sinh lý bệnh nội tiết).

#### 5.2.1. ADH

Tiết ra ở thùy sau tuyến yên gây tái hấp thu nước ở ống thận xa. Nếu tuyến yên hoàn toàn không tiết ADH, cơ thể bài tiết tới 25 lít nước tiểu mỗi ngày, còn nếu tiết tối đa thì thận chỉ bài tiết 0,3 - 0,5 lít; trong cả hai trường hợp, lượng chất cặn đào thải vẫn tương tự nhau. Như vậy, ADH có vai trò rất lớn điều chỉnh khối lượng nước trong cơ thể, khi thừa cũng như khi thiếu. Tác nhân kích thích tiết ADH là tình trạng tăng áp lực thẩm thấu của máu và gian bào, với bộ phận cảm thụ nằm rải rác nhiều nơi trong cơ thể: vùng dưới đồi, gan, phổi, xoang động mạch cảnh, vách động mạch chủ, vách tâm nhĩ phải... chúng rất nhạy, có thể cảm thụ được sự tăng giảm 1% áp lực thẩm thấu, để báo về tuyến yên tiết ra hay ngừng tiết ADH.

#### 5.2.2. Aldosteron

Hormon điều hòa bài tiết  $\text{Na}^+$  mạnh nhất của vỏ thượng thận, với lượng bài tiết 200 $\mu\text{g}$  mỗi ngày làm giảm bài tiết  $\text{Na}^+$  ở nước bọt, mồ hôi và chủ yếu là ở ống thận xa, đồng thời phần nào làm tăng tiết  $\text{K}^+$ . Bình thường, áp lực thẩm thấu của các dịch cơ thể là 300 miliosmol/lít. Khi hoàn toàn không có aldosteron,  $\text{Na}^+$  sẽ bài tiết ở nước tiểu làm áp lực thẩm thấu đạt 1500 miliosmol/lít. Còn khi aldosteron được tiết tối đa sẽ làm thận hấp thu hầu hết  $\text{Na}^+$ , khiến áp lực thẩm thấu ở nước tiểu chỉ còn 60 miliosmol/lít. Như vậy, aldosteron có vai trò rất quyết định điều hòa lượng  $\text{Na}^+$  (và  $\text{K}^+$ ) trong cơ thể, qua đó điều hòa áp lực thẩm thấu.

Tác nhân điều tiết aldosteron là:

- Tình trạng giảm khối lượng nước ngoài tế bào (không phụ thuộc áp lực thẩm thấu).



- Tình trạng giảm  $\text{Na}^+$  ở khu vực ngoại bào, kích thích tuyến tủy sản xuất một hormon tác dụng lên vỏ thượng thận.
- Tình trạng tăng tiết của hệ renin-angiotensin. Do đó, aldosteron còn có vai trò duy trì khối lượng nước và huyết áp trong cơ thể.

## 6. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

### 6.1. Rối loạn chuyển hóa nước

#### 6.1.1. Mất nước

Mất nước xảy ra khi mất cân bằng giữa lượng nước nhập và xuất hoặc do cung cấp không đủ hoặc do mất ra ngoài quá nhiều đưa tới những rối loạn..

*a. Phân loại:* Có nhiều cách phân loại, mỗi cách có lợi ích riêng. Ba cách chủ yếu nói dưới đây.

- Theo mức độ: Người ta cân người bệnh mất nước cấp để đánh giá mức độ mất nước. Mất nước làm trọng lượng cơ thể giảm 5% thì các dấu hiệu rối loạn bắt đầu xuất hiện. Bởi vậy, về mức độ, người ta phân loại căn cứ vào lượng nước đã mất. Ở một người nặng 60kg (có 40 lít nước) nếu:

Mất dưới 4 lít (<10%): Mất nước độ I, hay độ A;

Mất từ trên 4-6 lít (10-15%): Mất nước độ II, hay độ B;

Mất từ trên 6-8 lít (15- 20%): Mất nước độ III, hay độ C.

Giảm 1kg trọng lượng cơ thể được tính là mất 1lít nước, khi mất trên 20% lượng nước (trên 8 lít) thì rất nguy hiểm vì các rối loạn huyết động và chuyển hóa đều rất nặng và đã hình thành vòng xoắn bệnh lý vững chắc.

- Căn cứ lượng điện giải mất kèm theo nước, người ta chia ra:
  - + Mất nước ưu trương: Khi mất nước nhiều hơn mất điện giải, gây ra tình trạng ưu trương cho cơ thể. Có thể gặp ở các trường hợp: mất nước do đái tháo nhạt, do tăng thông khí, do sốt, do mồ hôi, tiếp nước không đủ cho người mất nước... Hậu quả là không những giảm khối lượng nước ngoại bào mà cả ở nội bào (do nước tế bào bị kéo ra) khiến người bệnh khát dữ dội. Cách điều trị đúng là cho uống nước nhược trương, tiêm truyền các dịch chứa ít điện giải (glucose) và cân tính toán chính xác.
  - + Mất nước đẳng trương: Thường do nôn, tiêu chảy, mất máu, mất huyết tương (bỏng)... ở những trường hợp này người bệnh mất đồng thời cả nước và các chất điện giải. Hậu quả xấu là trụy tim mạch, hạ huyết áp và nhiễm độc thần kinh.
  - + Mất nước nhược trương: Khi lượng điện giải mất nhiều so với nước, làm cho dịch cơ thể thành nhược trương, mà hậu quả là nước ngoại bào xâm nhập vào tế bào, gây phù tế bào với các triệu chứng khá đặc trưng (xem phần dưới). Gặp trong suy thượng thận cấp, bệnh Addison. Hoặc còn do sai lầm trong điều trị như mất mồ hôi nhiều mà chỉ bù bằng



nước không kèm muối, tiếp nước (glucose) có quá ít điện giải cho người mất nước đẳng trương, rửa dạ dày quá lâu bằng dịch nhược trương. Hậu quả sẽ là  $\text{Na}^+$  ngoại bào giảm, nước gian bào vào tế bào, màng tế bào sẽ để  $\text{K}^+$  thoát ra ngoài.

- Dựa vào khu vực bị mất nước có thể chia ra:

- + Mất nước ngoại bào: Gặp trong đa số trường hợp vì khu vực này trực tiếp trao đổi nước với môi trường. Triệu chứng nổi bật là giảm khối lượng tuần hoàn (giảm 1/3 là nguy hiểm). Huyết áp giảm có thể đưa đến trụy tim mạch, do đó giảm hoặc ngừng bài tiết ở thận. Tổn thương, hoại tử ống thận do kém nuôi dưỡng, do thiếu oxy vì vậy tích đọng lại các chất đào thải và các acid, gây nhiễm độc. Lưu lượng tuần hoàn giảm gây thiếu oxy, chuyển hóa yếm khí sinh ra nhiều sản phẩm acid, gan giảm chức năng chống độc, não thiếu oxy và dẫn đến nhiễm độc thần kinh;
- + Mất nước nội bào: Nước tế bào bị kéo ra ngoài do tình trạng ưu trương ngoại bào (khi ứ muối hoặc khi mất nước ưu trương). Tình trạng này gặp khi bù không đủ nước trong sốt, trong phẫu thuật ống tiêu hóa. Còn gặp trong ưu năng thượng thận (gây tăng aldosteron), đái nhạt... Tùy mức độ, biểu hiện bằng các dấu hiệu: a) Khát: khi mất 2,5% dịch nội bào. b) Mệt mỏi, khô miệng, thiếu niệu khi mất 4-7%. c) Buồn ngủ, chuột rút, ảo giác, tăng thân nhiệt, mê man khi mất 7-14%.

*b. Một số trường hợp mất nước:*

- Mất nước do mồ hôi: Lượng mồ hôi thay đổi rất lớn, dao động từ 0,2 - 2lít/24 giờ, phụ thuộc vào thời tiết, điều kiện lao động và cường độ lao động. Nói chung, mồ hôi có tính chất nhược trương, nhưng nồng độ điện giải cũng rất dao động, trong đó  $\text{Na}^+$ : 10 - 80mEq,  $\text{Cl}^-$ : 5 - 65mEq, tùy thuộc vào sự thích nghi, rèn luyện. Trong những trường hợp đặc biệt, ví dụ lao động nặng trong điều kiện nóng, độ ẩm cao và ít thông khí, mồ hôi có thể mất 3 - 4 lít/giờ. Sự bù đắp nước trong mất mồ hôi thường dễ dàng (uống), nhưng khi mất 5 lít mồ hôi trở lên, thì dù cơ thể đã thích nghi nhưng lượng muối mất đi cũng đáng kể, cho nên khi đó ngoài nước vẫn phải bù đắp thêm muối. Nếu chỉ bù riêng nước sẽ gây tình trạng nhược trương trong cơ thể.

Về lâm sàng, thấy bệnh nhân có những biểu hiện mà bản chất là do tình trạng gian bào nhược trương dẫn đến nước vào tế bào gây rối loạn chuyển hóa, tổn thương tế bào, giống như khi ngộ độc nước do truyền quá mức: mệt mỏi, vã nhiều mồ hôi, uể oải, nhúc nhính, buồn nôn, tim đập nhanh, lú lẫn...

- Mất nước trong sốt: Khi sốt, bệnh nhân tăng thở (xem bài Sốt). Thân nhiệt tăng làm hơi thở tăng mức bão hòa hơi nước. Khi sốt lượng nước

mất theo hơi thở có thể gấp 10 lần bình thường (cơn sốt 40°C kéo dài 4 giờ có thể làm mất 3-5 lít nước). Cuối cơn sốt, người bệnh có thể vã 1-3 lít mồ hôi. Như vậy trong sốt, mất nước chủ yếu theo đường hô hấp và sau là đường mồ hôi, gây tình trạng mất nước ưu trương.

- Mất nước do nôn: Trong nôn bệnh nhân bị mất nước và muối nhưng khó bù lại bằng đường uống. Đặc biệt ở phụ nữ có thai và trẻ nhỏ do quá trình chuyển hóa vốn mạnh nên dễ dẫn đến những rối loạn nghiêm trọng.

Ta có thể gặp nôn nhiều như khi có tắc hạ vị, làm mất nước và acid chlohydric, cho nên lúc đầu có nhiễm kiềm; nôn kéo dài sẽ chuyển sang nhiễm toan. Còn khi tắc ở tá tràng sẽ nôn ra dịch kiềm (từ ruột), gây nhiễm acid ngay và nếu nôn kéo dài thì nhiễm toan càng nặng do hậu quả rối loạn chuyển hóa. Ngoài ra, còn mất nước, gây rối loạn huyết động học, giảm khối lượng tuần hoàn, máu cô, huyết áp giảm, thận kém đào thải. Cuối cùng dẫn đến tình trạng nhiễm độc, nhiễm toan nặng, nếu không kịp thời được xử lý.

- Mất nước do thận: Gặp trong đái tháo nhạt, việc bù khối lượng nước và điện giải tương đối dễ dàng, ít gây rối loạn về chuyển hóa, điện giải và thăng bằng acid - base.
- Mất nước do tiêu chảy (ỉa lỏng) cấp: Cơ thể mất nước nhanh, nhiều qua phân. Để đánh giá mức độ mất nước, người ta cân bệnh nhân, nếu mất từ 5% trọng lượng cơ thể trở đi là bắt đầu có biểu hiện rối loạn. Nếu một người nặng 60kg bị mất trên 8 lít nước thì rất nguy hiểm. Ở trẻ nhỏ người ta tính theo kilogam cân nặng. Mức độ sẽ nặng dần khi trẻ bị mất từ 25 - 100g/kg.

Bình thường đường tiêu hóa nơi hấp thu hầu hết nhu cầu nước (2 - 3 lít) đồng thời hấp thu luôn 7 - 8 lít dịch tiêu hóa. Bảng dưới ghi các dịch tiết trong ống tiêu hóa.

Dịch thể	ml/ngày	Na <sup>+</sup> (mEq)	Cl <sup>-</sup> (mEq)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq)
Nước bọt	1500	10-40	10-30	10
Dịch dạ dày	2500	20	150	0
Dịch tụy	700	140	40	110
Dịch ruột	3000	140	60-110	38-80
Mật	500	140	110	40

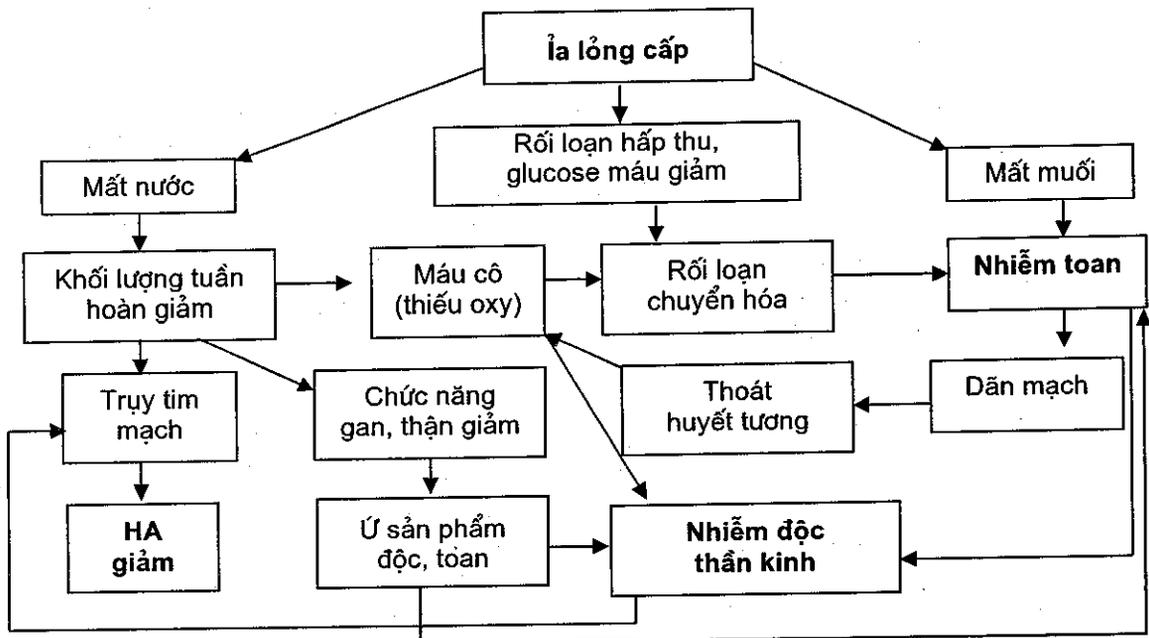
Khi cần thiết, ống tiêu hóa có thể hấp thu tới 25 - 30 lít nước mỗi ngày (trong bệnh đái tháo). Nói chung, một cơ thể bình thường có thể hấp thu 3 lít/giờ. Trong một số trạng thái bệnh lý: đoạn ruột cuối đang có hiện tượng tăng tiết hoặc liệt, chướng nhưng đoạn trên vẫn hấp thu bình thường. Đó là cơ sở của việc dùng Oresol trong điều trị tiêu chảy.



Khi ruột bị viêm hoặc ngộ độc, ống tiêu hóa có tình trạng tăng tiết, có thể “tiết phản ứng” tới 30-40 lít/ngày. Bởi vậy mất nước do tiêu lỏng cấp thường nhiều và cấp diễn, nhanh chóng dẫn đến những biến loạn sớm và nặng. Nếu không được xử lý sớm và đúng thì vòng xoắn bệnh lý sẽ nhanh chóng hình thành:

Trong tiêu lỏng những rối loạn quan trọng xuất hiện là:

- Rối loạn huyết động học do mất nước làm tụt khối lượng tuần hoàn và huyết áp.
- Nhiễm toan và nhiễm độc nặng, ngoài cơ chế mất dịch kiềm, còn do chuyển hóa yếm khí và vô niệu (đều bắt nguồn từ suy tim). Suy tim và mạch còn gây giảm máu qua gan (nơi khử độc).
- Nhiễm độc thần kinh do tình trạng thiếu oxy não và các sản phẩm độc từ máu. Thần kinh bị nhiễm độc sẽ tác động trở lại tuần hoàn, hô hấp, chuyển hóa... và hình thành vòng xoắn bệnh lý, bệnh càng nặng, nếu không có sự can thiệp kịp thời. Lúc này bệnh nhân có tình trạng vật vã, buồn ngủ, nặng hơn nữa là hôn mê.



Sơ đồ 9.1. Vòng xoắn bệnh lý trong tiêu chảy cấp

### 6.1.2. Tích nước

- Ngộ độc nước. Rất hiếm xảy ra bởi vì khả năng của thận có thể đào thải nước vượt khả năng hấp-thu của tiêu hóa. Chỉ xảy ra trong lâm sàng khi truyền quá nhiều dịch cho bệnh nhân (đang mê man). Nếu xảy ra ở người tỉnh thì có buồn nôn, nhức đầu, mệt mỏi, lú lẫn, co giật. Ngộ độc nước

- trong thực nghiệm (thắt niệu quản và truyền một lượng nước lớn hoặc kích thích trung tâm khát) thì gây co giật, mê man chết.
- Phù, thũng. Phù là tình trạng tích nước quá mức bình thường trong khoảng gian bào, còn thũng là khi có nước tích trong các hốc tự nhiên (màng phổi, màng tim, hố bụng...).
  - Các cơ chế gây phù:
    - + Tăng áp lực thủy tĩnh ở lòng mạch: làm cho nước bị đẩy ra khỏi lòng mạch nhiều hơn lượng nước trở về do áp lực thẩm thấu keo của protein. Cơ chế này có vai trò quan trọng trong phù do suy tim phải (phù toàn thân, vùng thấp), suy tim trái (phù phổi), chèn ép tĩnh mạch (viêm tắc, có thai), cản trở hệ tĩnh mạch cửa, xơ gan (gây báng nước), phù đáy mắt (trong cao huyết áp), đứng lâu (ứ trệ chi dưới), thắt garô....
    - + Giảm áp lực thẩm thấu keo huyết tương: Khi đó, nước trong mạch bị áp lực thủy tĩnh đẩy ra nhiều, gây ra phù. Cơ chế này gặp ở mọi loại phù có giảm protein huyết tương, có thể kể: phù do suy dinh dưỡng, suy gan, xơ gan, thận nhiễm mỡ (đào thải nhiều protein), suy kiệt (ung thư, bỏng, suy dinh dưỡng...).
    - + Tăng tính thấm mạch (với protein): Làm protein thoát qua vách mạch ra gian bào, làm áp lực thẩm thấu keo ngoài lòng mạch có xu hướng ngang với trong mạch (triệt tiêu lực kéo nước về), do đó áp lực thủy tĩnh tự do đẩy nước ra. Cơ chế này tham gia trong các loại phù: do dị ứng (xuất hiện các chất gây tăng tính thấm thành mạch), do côn trùng đốt, trong viêm, trong phù phổi (do hít phải hơi ngạt chiến tranh), thực nghiệm tiêm nitrat bạc vào tĩnh mạch, trong các trường hợp thiếu oxy hoặc ngộ độc...
    - + Tăng áp lực thẩm thấu gian bào: Gây ưu trương, do đó giữ nước. Cơ quan đào thải muối chủ yếu là thận, với sự điều hòa của aldosteron, bởi vậy loại phù này hay gặp trong: viêm cầu thận, suy thận mạn (và cấp), hội chứng Conn (tăng tiết aldosteron).
    - + Tắc bạch huyết: Lượng nước ra khỏi mao mạch trở về bằng đường bạch huyết không đáng kể, vì vậy nếu ứ tắc gây phù thì có đặc điểm: phù chậm, mô xơ kíp phát triển nếu phù kéo dài. Gặp trong: viêm và tắc bạch mạch, bệnh do giun chỉ...
    - + Mật độ mô: Làm cho phù biểu hiện sớm hay muộn, rõ rệt hay không, giúp ta phát hiện phù thuận lợi hơn. Còn bản thân mật độ mô không tham gia cơ chế gây phù.
  - Các loại phù:
    - + Phù toàn thân: Khi cơ chế gây phù có tác dụng trong phạm vi toàn thân. Ví dụ, suy thận làm Na ứ lại trong phạm vi toàn thân; suy dinh dưỡng làm giảm lượng albumin chung...



- + Phù cục bộ: Do những cơ chế cục bộ gây ra: dị ứng, côn trùng đốt, viêm (tăng tính thấm cục bộ) chân voi, viêm bạch mạch (tắc bạch mạch cục bộ), phồng tĩnh mạch, thất garô, phù phổi, phù chi dưới khi có thai (tăng áp lực thủy tĩnh cục bộ...).
- + Phù ngoại bào: Các loại phù đã phân tích ở trên.
- + Phù nội bào: Xảy ra khi mất nhiều  $\text{Na}^+$ , ứ nước ngoại bào, thiếu oxy, rối loạn chuyển hóa... đưa đến nhược trương ngoại bào, nước di chuyển vào tế bào. Gặp trong suy thượng thận, bệnh Addison, bù nước nhược trương trong khi mất điện giải đáng kể, tăng nước nội sinh do chuyển hóa mạnh (sốt)... Biểu hiện bằng rối loạn tiêu hóa: chán ăn, nôn, mồ hôi (làm mất thêm điện giải vì vậy cần cho đủ  $\text{NaCl}$  để cắt vòng xoắn) và rối loạn thần kinh: mệt mỏi, uể oải, chuột rút, đau bắp thịt, co giật, mê man...

Trên thực tế, một loại phù gặp trong lâm sàng, thường có một (vài) cơ chế chính và những cơ chế phụ tham gia. Ví dụ: Phù gan: do giảm áp lực thẩm thấu keo, do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, ngoài ra còn do giảm hủy hormon, tăng thẩm mạch. Phù tim: Ngoài cơ chế tăng áp lực thủy tĩnh, còn cơ chế tiết aldosteron, giảm bài tiết thận, tăng thẩm mạch (do thiếu oxy và nhiễm toan). Phù viêm: Do tăng áp lực thủy tĩnh (giai đoạn xung huyết), do tăng thẩm mạch (giai đoạn hóa chất trung gian) và do tăng thẩm thấu. Phù phổi: Do tăng áp lực thủy tĩnh, tăng tính thấm, cường phế vị...

## 6.2. Rối loạn cân bằng điện giải

Phần này không thuộc mục tiêu của sinh viên Y3 có thể tham khảo ở sách “Sinh lý bệnh học” Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2011, dành cho học viên sau đại học.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Chức năng sinh học của màng tế bào và thành mạch trong phân bố nước và các chất điện giải?
2. Căn cứ lượng điện giải bị mất kèm theo với nước, người ta chia mất nước ra mấy loại, cho ví dụ?
3. Mất nước theo khu vực có mấy loại, cho ví dụ?
4. Cơ chế và biểu hiện của mất nước do ra nhiều mồ hôi, do nôn?
5. Nêu các yếu tố khởi đầu dẫn đến rối loạn quan trọng trong tiêu chảy cấp?
6. Phân tích hậu quả của mất nước?
7. Trình bày cơ chế gây phù do tăng áp lực máu, cho ví dụ?
8. Trình bày cơ chế gây phù do tăng áp lực thẩm thấu khu vực gian bào, cho ví dụ?
9. Cơ chế gây phù do tăng tính thấm thành mạch, cho ví dụ?
10. Cơ chế gây phù do giảm áp lực keo của huyết tương, cho ví dụ?

## RỐI LOẠN THĂNG BẰNG ACID - BASE

### MỤC TIÊU

1. Trình bày vai trò điều hòa pH máu của hệ đệm, phổi, thận.
2. Phân loại nhiễm acid, cho ví dụ.
3. Phân tích cơ chế, những biểu hiện lâm sàng đặc trưng của nhiễm acid hơi bệnh lý, các xét nghiệm đánh giá.
4. Phân tích cơ chế, những biểu hiện lâm sàng đặc trưng của nhiễm acid cố định bệnh lý, các xét nghiệm đánh giá.

### 1. PH MÁU

Các phản ứng chuyển hóa xảy ra trong tế bào đòi hỏi pH ở một giới hạn trung tính thích hợp, nhưng trên thực tế phần lớn các sản phẩm do chuyển hóa tạo ra lại có tính chất acid làm cho pH trong tế bào có xu hướng hạ xuống.

Tế bào phải tự duy trì pH bằng cách:

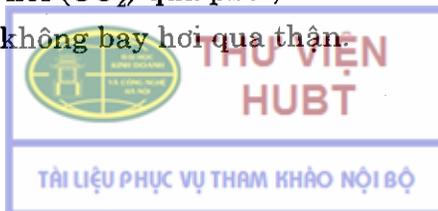
- Sử dụng một loạt hệ thống đệm nội bào.
- Đào thải các sản phẩm acid ra huyết tương (carbonic, lactic, thể cetonc... nếu lượng acid này vượt quá khả năng đệm nội bào).

Tuy nhiên, nếu huyết tương tích lũy sản phẩm acid quá một giới hạn nào đó sẽ ngăn trở sự đào thải tiếp acid của tế bào. Độ pH của huyết tương luôn luôn có xu hướng bị biến động (chủ yếu là giảm, tức là acid hóa), vì: thường xuyên nhận các sản phẩm acid từ tế bào; nhận các chất acid, base từ thức ăn, thuốc...; trao đổi acid và base với ống tiêu hóa: dịch dạ dày (acid), dịch tụy (kiềm)....

Bởi vậy, ở huyết tương cũng liên tục diễn ra các quá trình điều hòa pH, là tiền đề quan trọng để duy trì hằng định pH trong tế bào và toàn cơ thể.

Huyết tương giữ hằng định pH ở  $7,4 \pm 0,05$  bằng cách:

- Sử dụng một loạt các hệ thống đệm;
- Đào thải acid bay hơi ( $\text{CO}_2$ ) qua phổi;
- Đào thải các acid không bay hơi qua thận.



## 2. CÁC CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA PH CỦA MÁU

### 2.1. Vai trò của các hệ thống đệm

#### 2.1.1. Các hệ thống đệm

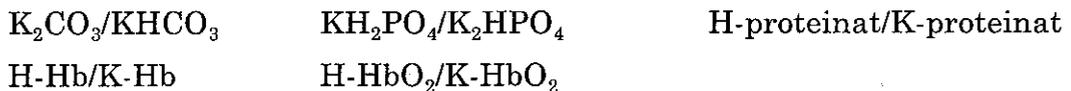
Một hệ thống đệm trong huyết tương hoặc tế bào gồm có hai cấu phần. Đó là:

- Một acid yếu: ví dụ: acid carbonic ( $H_2CO_3$ ), acid natridihydrophosphoric ( $NaH_2PO_4$ ) ... Ngoài ra, protein trong môi trường cũng có thể hiện tính acid yếu của nó (ký hiệu H-proteinat), cũng như vậy, hemoglobin và oxy hemoglobin (ký hiệu H-Hb và H-HbO<sub>2</sub>)...
- Muối của acid trên với một kiềm mạnh, ví dụ  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $NH_4^+$ . Trong thực tế, ở huyết tương thì  $Na^+$  có nồng độ cao nhất, vì vậy nó tham gia chủ yếu vào các hệ thống đệm, còn trong tế bào là  $K^+$ . Các hệ thống đệm:

- Trong huyết tương:



- Trong tế bào:

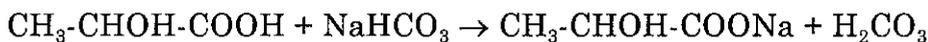


Trong huyết tương, quan trọng nhất là hệ đệm bicarbonat và được xem là hệ đệm đại diện cho các hệ đệm ở huyết tương.

Trong tế bào, anion phosphat giàu gấp 70 lần ở huyết tương còn protein cũng gấp 4 lần, vì vậy ở đó hệ đệm phosphat và hệ đệm protein rất quan trọng. Trong hồng cầu, các hệ đệm Hb có vai trò quan trọng nhất.

#### 2.1.2. Hoạt động của hệ đệm

- Acid (tử số) của hệ đệm tham gia trung hòa các chất kiềm nếu chúng xuất hiện trong cơ thể, còn muối base (mẫu số) tham gia trung hòa các acid nếu chúng xuất hiện.
- Ví dụ, hệ đệm  $H_2CO_3 / NaHCO_3$  của huyết tương hoạt động như sau: khi tế bào đào thải ra acid lactic, muối base của hệ thống đệm sẽ tham gia phản ứng trung hòa làm cho acid lactic (tương đối mạnh) biến thành muối lactat (trung tính) và xuất hiện acid của hệ thống đệm, tức acid carbonic (yếu):



Như vậy, sau phản ứng đệm, một acid mạnh (lactic) bị trung hòa đi, thay vào đó là một acid yếu hơn (carbonic), nhờ đó pH của huyết tương chỉ giảm ít.

Cũng tương tự, nếu một chất kiềm xuất hiện trong máu, nó sẽ bị acid ( $H_2CO_3$ ) của hệ thống đệm trung hòa, đồng thời thay vào đó là một muối kiềm yếu ( $NaHCO_3$ ), khiến pH ít bị tăng.

### 2.1.3. Tính chất của các hệ thống đệm

- Khi hệ thống đệm có lượng acid (tử số) bằng lượng muối kiềm (mẫu số) thì hiệu suất đệm của nó cao nhất (tỷ lệ 1/1).
- Tỷ lệ giữa acid và muối kiềm của hệ thống đệm quyết định pH mà nó duy trì. Để duy trì pH của huyết tương luôn luôn bằng 7,4 (hơi kiềm) thì trong hệ thống đệm muối kiềm phải nhiều hơn acid. Do đó, ở huyết tương, hệ đệm  $H_2CO_3/NaHCO_3$  phải có tỷ lệ 1/20 (nếu quy  $H_2CO_3$  và  $NaHCO_3$  ra thể tích) còn hệ đệm phosphat  $NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$  phải có tỷ lệ 1/4. Như vậy, nói chung hiệu suất của các hệ đệm của cơ thể là không lớn, muốn đệm có hiệu quả chỉ còn bằng cách tăng lượng acid và lượng muối kiềm lên, tức tăng dung lượng đệm.
- Lượng tuyệt đối của acid và muối kiềm trong hệ thống đệm nói lên dung lượng đệm của hệ thống đó.
- Tổng số muối kiềm của các hệ thống đệm trong máu được gọi là dự trữ kiềm của máu, nó nói lên khả năng (dung lượng) trung hòa acid của chúng.
  - + Hệ bicarbonat của huyết tương có hiệu suất thấp nhưng bù lại nó có dung lượng lớn nhất trong huyết tương (vì anion  $HCO_3^-$  tới 28mEq, chỉ thua  $Cl^-$ ). Ưu điểm đặc biệt của hệ này là  $H_2CO_3$  có thể phân ly để tạo ra  $CO_2$ , đào thải ở phổi. Nhờ dung lượng lớn, nên mẫu số  $NaHCO_3$  của nó trên thực tế được xem như đại diện cho “dự trữ kiềm” của máu.
  - + Hệ phosphat  $NaH_2PO_4/Na_2HPO_4$  có hiệu suất khá hơn nhưng dung lượng ở huyết tương không cao (2mEq) nên ít quan trọng. Trong tế bào thì nó là một hệ đệm chính vì dung lượng lớn (140mEq), nhất là ở tế bào ống thận.
  - + Hệ proteinat: ở môi trường acid, protein thể hiện tính kiềm yếu và ngược lại. Vì vậy, chúng cũng có vai trò đệm nhưng yếu, bù lại chúng có số lượng lớn trong huyết tương (16mEq) và nhất là trong tế bào (65mEq), nên nó cũng có vai trò đệm đáng kể.
  - + Hệ đệm H-Hb/K-Hb và H-HbO<sub>2</sub>/K-HbO<sub>2</sub> của hồng cầu có dung lượng rất lớn, nên có vai trò quan trọng nhất trong đào thải acid carbonic.

### 2.2. Vai trò của hô hấp

Lượng acid carbonic do tế bào sinh ra hàng ngày tới 800 - 900g cùng với acid carbonic sinh ra do phản ứng đệm sẽ được hệ thống đệm Hb của hồng cầu làm trung hòa và đem thải ở phổi. Cơ chế kết hợp và phân ly của  $CO_2$  với Hb



dựa vào tính chất acid mạnh yếu khác nhau của  $\text{HHb}$ ,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  và  $\text{HHbO}_2$ , trong đó  $\text{HHb}$  yếu hơn cả rồi đến  $\text{H}_2\text{CO}_3$  và mạnh nhất là  $\text{HHbO}_2$ . Do vậy, phản ứng đệm trong hồng cầu xảy ra như hình 10.1.

### 2.2.1. Ở các mô

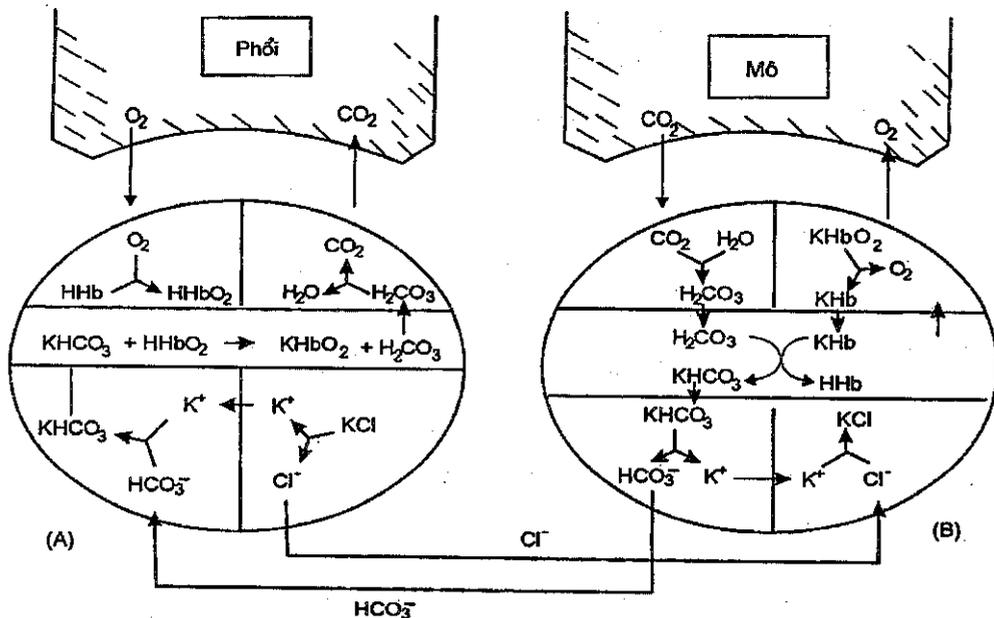
pH ở mô có xu hướng hạ thấp vì các sản phẩm đào thải từ tế bào. Sự có mặt của hồng cầu tạo ra sự kiềm hóa rất mạnh:  $\text{KHbO}_2$  (kiềm mạnh) sẽ phân ly (do pH thấp) để tạo ra  $\text{KHb}$  và  $\text{O}_2$  (vào tế bào). Cùng lúc  $\text{CO}_2$  của huyết tương (do tế bào thải ra hoặc tạo ra từ phản ứng đệm) sẽ vào hồng cầu tạo ra  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , kết hợp với  $\text{KHb}$  (nói trên) để tạo  $\text{HHb}$  (acid yếu) và  $\text{KHCO}_3$ .  $\text{KHCO}_3$  phân ly, cho  $\text{HCO}_3^-$  ra dịch kẽ mô (và huyết tương) kết hợp với  $\text{Na}^+$  để tạo thành muối kiềm  $\text{NaHCO}_3$ , đồng thời đón nhận  $\text{Cl}^-$  vào hồng cầu (tạo ra  $\text{KCl}$ ). Nhờ mất  $\text{Cl}^-$  và tạo thêm  $\text{NaHCO}_3$  nên làm tăng pH ở dịch kẽ mô.

### 2.2.2. Ở phổi

Sự đào thải mạnh mẽ  $\text{CO}_2$  làm pH ở đây có xu hướng tăng lên, nhưng được điều chỉnh bằng các phản ứng ngược lại:

- $\text{O}_2$  từ huyết tương vào hồng cầu, tạo ra acid mạnh  $\text{HHbO}_2$ , chất này đẩy  $\text{H}_2\text{CO}_3$  ra khỏi muối của nó ( $\text{KHCO}_3$ ) và phân ly thành  $\text{CO}_2$  thải ra phổi.
- $\text{Cl}^-$  ra khỏi hồng cầu làm toan hóa huyết tương.

### 2.2.3. Trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với $\text{CO}_2$



Hình 10.1. Trao đổi khí và ion của hồng cầu ở phổi (A) và ở mô (B)

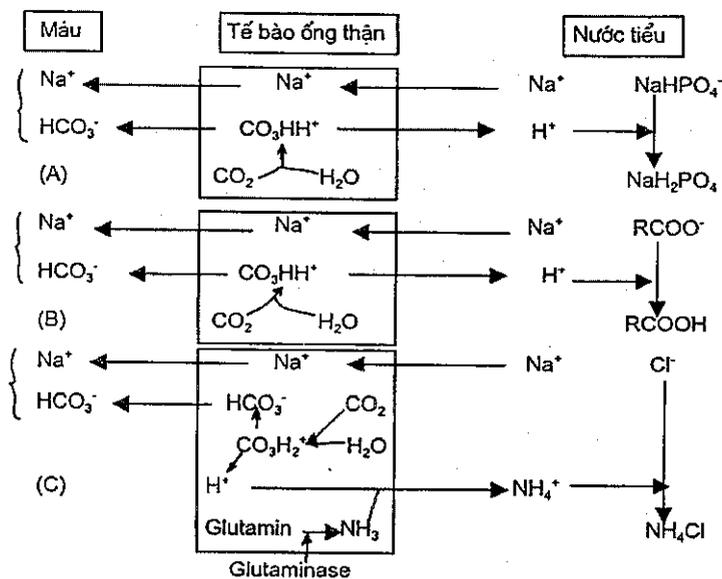
Khi cơ thể tích nhiều  $\text{CO}_2$  sẽ làm pH giảm, chỉ cần pH giảm tới 7,33 là trung tâm hô hấp bị kích thích mạnh, tăng thông khí, nhờ vậy  $\text{CO}_2$  được đào thải cho tới khi tỷ lệ  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$  trở về giá trị 1/20. Ngược lại, khi  $\text{H}_2\text{CO}_3$  giảm hoặc  $\text{NaHCO}_3$  tăng, pH sẽ có xu hướng tăng (kiềm hóa) thì trung tâm hô hấp bị ức chế, thở chậm,  $\text{CO}_2$  tích lại cho đến khi tỷ số nâng lên đến 1/20. Các phản ứng ở phổi và mô được tóm tắt ở hình 10.1. Điều lưu ý, để đảm bảo đào thải  $\text{CO}_2$  tốt thì hoạt động của trung tâm hô hấp, chức năng hệ tuần hoàn, hô hấp, số lượng và chất lượng Hb cũng phải tốt.

### 2.3. Vai trò của thận

Tế bào ống thận có các đặc điểm phù hợp với việc đào thải acid, giải tỏa tận gốc tình trạng nhiễm acid cho cơ thể, đó là:

- Tế bào ống thận nằm giữa, một bên là lòng ống thận với các sản phẩm acid hay kiềm mà huyết tương đưa (qua cầu thận) tới đó và một bên là máu (trong mao mạch, xuyên qua tế bào ống thận), do đó có thể thực hiện sự trao đổi giữa hai bên. Nhiều đặc điểm của tế bào ống thận phù hợp với chức năng đào thải acid.
- Tế bào ống thận có nhiều enzym carbonic anhydrase nên dễ dàng tạo ra  $\text{H}_2\text{CO}_3$  và phân ly nó thành  $\text{HCO}_3^-$  và  $\text{H}^+$ .
- Tế bào ống thận chứa nhiều enzym glutaminase, tạo được các nhóm  $\text{NH}_4^+$  từ glutamin;  $\text{NH}_4^+$  có thể xem như một chất “kiềm hữu cơ” có khả năng trung hòa acid mà không cần tới  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ . Nồng độ  $\text{NH}_4^+$  trong nước tiểu nói lên khả năng đệm của thận.
- Tế bào ống thận chịu được pH thấp (mà không tế bào nào khác chịu nổi), tới 5,4 hoặc có khi tới 4,8. Nếu pH nước tiểu là 5,4 thì nồng độ acid  $[\text{H}^+]$  ở đây gấp 100 lần ở huyết tương. Nhờ vậy, thận có khả năng tái hấp thu dự trữ kiềm cho cơ thể (hàng ngày qua cầu thận trên 5000 mEq nhưng chỉ đào thải 1-2 mEq), đào thải các muối (kết quả của phản ứng đệm) dưới dạng muối acid, thậm chí acid nguyên dạng. Trường hợp pH nước tiểu giảm dưới sức chịu đựng của tế bào ống thận, nó thích nghi bằng cách đào thải muối ammon trung tính (để khỏi mất natri của dự trữ kiềm).

Có thể nói thận có vai trò chủ yếu đào thải các acid cố định và phục hồi dự trữ kiềm. Hình 10.2 tóm tắt chức năng của thận.



**Hình 10.2.** Cơ chế hấp thu và tái tạo dự trữ kiềm ở thận và đào thải phosphatdiacid thay cho phosphatmonoacid (A), đào thải một acid hữu cơ (B), đào thải một acid mạnh (C).

### 3. RỐI LOẠN CÂN BẰNG ACID - BASE

Khi có rối loạn giữa hai quá trình acid hóa và kiềm hóa cơ thể sẽ bị tình trạng nhiễm acid hoặc nhiễm kiềm.

#### 3.1. Nhiễm acid (nhiễm toan)

Là tình trạng các acid thâm nhập vào huyết tương (từ tế bào hoặc từ ngoại môi), hoặc tình trạng huyết tương bị mất các muối kiềm (đào thải mạnh ở ruột, ở thận) làm cho pH có xu hướng giảm xuống.

Các hệ thống đệm sẽ phản ứng tức thì, sau đó là phản ứng ở phổi, thận để xóa bỏ các hậu quả do phản ứng đệm gây ra, qua đó triệt để loại trừ tình trạng nhiễm toan.

##### 3.1.1. Phân loại nhiễm acid

– Theo mức độ, ta chia ra:

- + Nhiễm acid còn bù: Xảy ra khi các cơ chế bù (hệ đệm, phổi, thận) trung hòa và loại bỏ được acid, tỷ lệ của hệ đệm “đại diện” ( $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ ) vẫn duy trì được 1/20, do vậy pH huyết tương chưa bị giảm.
- + Nhiễm acid mất bù: Khi tỷ số 1/20 của hệ thống đệm bicarbonat không còn giữ được mà đã tăng lên, khiến pH huyết tương thật sự giảm xuống ( $\text{pH} < 7,35$ ).

- Theo nguồn gốc ta chia ra:

- + Nhiễm acid hơi (tức acid carbonic:  $H_2CO_3$ ), mà nguyên nhân chủ yếu là kém đào thải ở phổi, do vậy còn được gọi là nhiễm acid hô hấp.

Ở đây,  $H_2CO_3$  ứ lại do kém đào thải (tăng nguyên phát) làm cho tử số hệ đệm bicarbonat tăng mạnh. Vì vậy, cơ thể chỉ còn cách tăng cường tạo ra  $NaHCO_3$  (ở thận) để duy trì tỷ lệ 1/20. Cách này chỉ tạm thời, vì nếu  $H_2CO_3$  cứ tiếp tục tích lũy lại (do phổi không thải nổi) thì sẽ đến lúc mẫu số ( $NaHCO_3$ ) không tăng kịp. Ta chú ý rằng, cứ  $H_2CO_3$  tích lại 1 thì  $NaHCO_3$  phải tăng 20, mới làm pH không đổi. Bởi vậy, khi tỷ lệ 1/20 không còn duy trì được ta sẽ có nhiễm acid mất bù, tức pH bắt đầu giảm.

- + Nhiễm acid cố định: Là sự tích lũy trong máu các acid (hoặc sự mất nhiều muối kiềm). Phản ứng của cơ thể là: dùng muối kiềm (mẫu số của các hệ đệm) ví dụ  $NaHCO_3$  trung hòa acid. Phản ứng này làm hao hụt kiềm (sẽ được thận tái tạo lại) và tạo thêm  $H_2CO_3$  (sẽ được phổi đào thải).

Đa số acid cố định là do rối loạn chuyển hóa mà ra, vì vậy loại nhiễm acid này còn được gọi là nhiễm acid chuyển hóa.

Nếu lượng acid thâm nhập quá lớn, sẽ có nhiễm acid mất bù.

- Theo cơ chế ta chia ra:

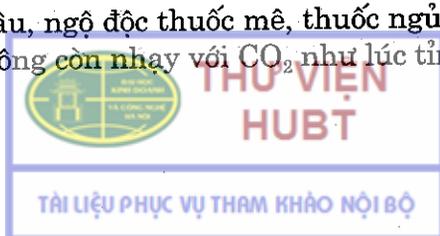
- + Nhiễm acid sinh lý: Gặp ở một vài trạng thái hoạt động của cơ thể (xem dưới) có kèm ứ đọng nhẹ acid (so với lúc bình thường) song tình trạng này nhanh chóng được giải quyết bởi hoạt động của các hệ thống đệm, phổi, thận và vẫn giữ được pH máu ổn định.
- + Nhiễm acid bệnh lý: Gặp ở các tình trạng bệnh lý khác nhau (xem dưới) và tùy mức độ, có khi nguy hiểm đến tính mạng do lượng acid tạo ra quá khả năng trung hòa của các cơ chế đã nêu, làm cơ thể rơi vào tình trạng nhiễm acid nặng.

### 3.1.2. Một vài loại nhiễm acid thường gặp

- Nhiễm acid hơi: Acid carbonic ứ đọng, làm tỷ số 1/20 của hệ đệm bicarbonat có xu hướng tăng lên, gặp trong:

- + Nhiễm acid hơi sinh lý: Trong giấc ngủ, trung tâm hô hấp kém nhạy với  $CO_2$ , khiến chất này tích lại và hơi tăng trong máu; hoặc trong lao động nặng,  $CO_2$  tạo ra vượt quá khả năng đào thải (tạm thời). Nói chung, sự tích đọng chưa đến mức giảm pH (còn bù).
- + Nhiễm acid hơi bệnh lý:

- Trong gây mê sâu, ngộ độc thuốc mê, thuốc ngủ: trung tâm hô hấp bị ức chế nặng nề, không còn nhạy với  $CO_2$  như lúc tỉnh để kịp thời đào thải.



- Các bệnh tuần hoàn làm kém vận chuyển máu đến phổi (ứ máu ở hệ tĩnh mạch chung). Biểu hiện rõ nhất là có dấu hiệu tím tái. Ví dụ trong suy tim toàn bộ, suy tim phải, tứ chứng Fallot, xơ phổi...
- Các bệnh gây tăng khí cận ở phổi, do đó cản trở sự khuếch tán của  $\text{CO}_2$  từ máu ra: trướng phế nang, xơ phổi, lao xơ, suy tim trái, hen...
- Các bệnh của đường dẫn khí, làm cản trở sự lưu thông của không khí thở: viêm phế quản, dị vật, phù thanh quản, hen suyễn và nặng hơn là ngạt (phù phổi cấp, tắc do bạch hầu, chết đuối, thở trong môi trường kín...).
- Viêm phổi thùy: người bệnh có điểm đau không dám thở mạnh, ổ viêm xuất tiết làm thùy phổi đông đặc, phản ứng viêm làm vùng xung quanh phù nề, kém thông khí. Máu qua ổ viêm không đào thải được  $\text{CO}_2$  (mà còn nhận thêm) đưa về tim trái.
- Phế quản phế viêm ở trẻ em: ổ viêm rải rác ở phổi và cả các phế quản, hạn chế sự trao đổi khí, phản ứng viêm lan ra cả vùng lành, gây xuất tiết, co thắt phế quản, phổi kém đàn hồi, không khí cận tích đọng, phản ứng sốt làm người bệnh tạo ra nhiều  $\text{CO}_2$ ... Do vậy trẻ rất mau nhiễm acid hơi, biểu hiện bằng tím tái nặng...

Hậu quả: thận tăng hấp thu dự trữ kiềm, tăng đào thải  $\text{Cl}^-$ , hồng cầu thu nhận  $\text{Cl}^-$  (phồng lên).

Về lâm sàng sẽ là dễ nhận thấy nếu nhiễm acid quá nặng, người bệnh đang ở tình trạng cấp cứu: cơn hen, ngạt, phù phổi, suy hô hấp cấp... Nói chung trong nhiễm acid hơi, bệnh nhân có tình trạng kém đào thải  $\text{CO}_2$  (thường kết hợp với thiếu oxy), biểu hiện khó thở, trung tâm hô hấp bị kích thích (gây cảm giác khó thở), đồng thời tím tái (tùy mức độ thiếu oxy). Tuy vậy cần dựa vào xét nghiệm để đánh giá mức độ.

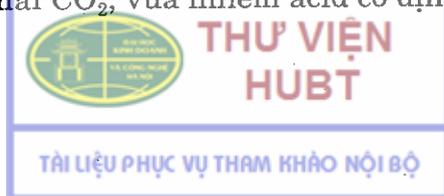
- Nhiễm acid cố định: Do nhiễm acid nội sinh hoặc acid từ ngoại môi (thuốc, truyền dịch), hoặc do không đào thải được acid, hoặc mất nhiều muối kiềm. Gặp trong:

+ Nhiễm acid cố định sinh lý:

- Trong lao động nặng, do có một phần glucid chuyển hóa yếm khí nên acid lactic tạm thời tăng trong máu. Ví dụ, sau khi chạy tốc lực vài trăm mét, các tế bào có thể đưa vào máu 50g acid lactic.
- Trong cơn đói (xa bữa ăn), sự huy động mỡ có thể làm gan đưa vào máu 40g acid thuộc thể ceton.

+ Nhiễm acid cố định bệnh lý:

- Gặp trong các bệnh có chuyển hóa yếm khí. Ví dụ, các bệnh tim mạch và hô hấp làm cơ thể thiếu oxy. Như vậy, ở đây vừa nhiễm acid hơi (do kém đào thải  $\text{CO}_2$ , vừa nhiễm acid cố định (chuyển hóa). Các bệnh



có tăng cường chuyển hóa, mà lượng oxy cung cấp không đủ, có thể kể: sốt, viêm lớn, nhiễm khuẩn.

- Tiểu đường do tụy: mỡ bị chuyển hóa mạnh, nhưng không vào được vòng Krebs mà biến thành thể ceton, gây nhiễm acid nặng. Đây là cơ chế chính đưa tới hôn mê trong bệnh tiểu đường. Trường hợp nặng, lượng acid sinh ra rất nhiều, khiến sự đào thải ở thận có thể lên tới 200g acid/24 giờ.
- Các bệnh làm mất kiềm: lỗ rò tụy, lỗ rò mật, suy thượng thận trường diễn (Addison)... đặc biệt cơ thể mất nhiều kiềm trong tiêu chảy cấp.
- Tiêu lỏng cấp: Gây nhiễm toan rất nặng, vì phối hợp nhiều cơ chế, gồm: rối loạn huyết động gây ứ đọng  $\text{CO}_2$  (nhiễm toan hơi) và thiếu oxy gây chuyển hóa yếm khí, tăng tạo acid lactic, rối loạn hấp thu sinh thể ceton, mất dịch tiêu hóa mang theo nhiều muối kiềm, hạ huyết áp làm thận không đào thải được acid (xem dưới). Chống nhiễm acid trong tiêu chảy cấp ở trẻ em ngoài việc bù muối kiềm cũng phải bù nước - phục hồi khối lượng nước.
- Bệnh thận: Viêm cầu thận cấp, viêm ống thận cấp, suy thận... làm cơ thể không đào thải được acid. Bình thường mỗi ngày thận thải tới 50mEq acid (nguyên dạng hoặc muối amon).
- Có thể nhiễm toan do đưa acid vào cơ thể (thuốc, dịch chữa bệnh...). Ví dụ, dịch truyền có nhiều acid citric.

Hậu quả của nhiễm acid cố định là dự trữ kiềm giảm, tăng đào thải  $\text{CO}_2$ .

Ở lâm sàng, nhiễm acid cố định có thể dễ nhận thấy (nếu nặng): dựa vào triệu chứng bệnh mà bệnh nhân đang mắc như: tiểu đường, viêm cầu thận, tiêu chảy cấp. Song trong mọi trường hợp các dấu hiệu đặc trưng của nhiễm acid là thở nhanh, khó thở. Nặng hơn là buồn nôn, dịch vị tăng tiết và tăng toan, nôn mửa (phản ứng thải acid), nhiễm độc thần kinh, hôn mê... Dựa vào xét nghiệm: để đánh giá mức độ, quyết định xử lý.

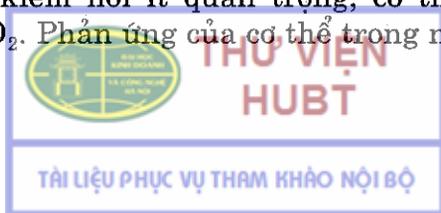
### 3.2. Nhiễm base (nhiễm kiềm)

Hiếm xảy ra, cơ thể chịu đựng cũng như cách giải quyết tương đối dễ dàng hơn so với nhiễm acid cùng mức độ.

#### 3.2.1. Nhiễm base hơi

Xảy ra khi có tăng thông khí làm mất nhiều  $\text{CO}_2$ , gặp trong bệnh lên cao (xem bài hô hấp), nghiệm pháp thở nhanh. Cũng gặp trong sốt, một số thể u não, viêm não hoặc trong ngộ độc salicylat giai đoạn đầu.

Nói chung nhiễm kiềm hơi ít quan trọng, cơ thể phản ứng bằng tạm ngừng thở để tích lại  $\text{CO}_2$ . Phản ứng của cơ thể trong nhiễm kiềm hơi là: giảm



dự trữ kiềm (tăng đào thải ở thận, giảm  $\text{Ca}^{++}$  huyết tương) và tăng anion  $\text{Cl}^-$  (hấp thu ở thận, và từ hồng cầu ra).

### 3.2.2. Nhiễm base cố định

Là tình trạng mất nhiều ion  $\text{H}^+$  của máu, hoặc huyết tương nhận quá nhiều kiềm. Có thể gặp nhiễm kiềm sinh lý sau bữa ăn; cũng gặp khi nôn mửa (mất  $\text{HCl}$ ); khi uống hoặc truyền nhiều dịch kiềm ( $\text{NaHCO}_3$ ), mất nhiều  $\text{Cl}^-$  theo nước tiểu (khi dùng thuốc lợi niệu kéo dài); hoặc trong teo thận... Hậu quả chung là tăng nguyên phát dự trữ kiềm trong máu, kéo theo tăng thứ phát acid carbonic đưa đến giảm thông khí (để giữ lại  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), nước tiểu chứa nhiều muối kiềm (đào thải) khiến pH tăng lên.

### 3.3. Đánh giá cân bằng acid-base

Trong huyết tương, hệ đệm bicarbonat  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$  như đã nêu là quan trọng nhất, có giá trị 1/20. Với tỷ lệ 1/20, hiệu suất đệm của hệ  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$  sẽ khá thấp nhưng bù lại, dung lượng đệm của nó gấp đôi dung lượng mọi hệ đệm khác trong huyết tương cộng lại (tức chiếm 2/3 tổng lượng đệm) nên nó có vai trò quan trọng, quyết định sự hằng định pH của máu ( $7,4 \pm 0,05$ ).

Nếu pH xác định theo phương trình Henderson Hasselbach của hệ đệm bicarbonat, ta có:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 6,1 + \lg \frac{1}{20} = 7,4$$

Nếu biểu thị  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  bằng áp lực, chỉ cần đưa vào phương trình một hệ số chuyển đổi:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \text{pCO}_2} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{pCO}_2}$$

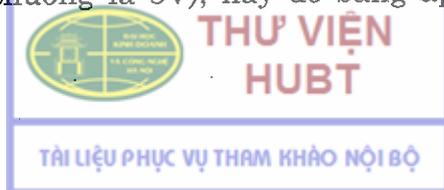
Qua đó, pH của máu sẽ phụ thuộc phần lớn vào:  $\text{pCO}_2$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$ .

Do vậy,  $\text{pCO}_2$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$  và pH là những thông số rất cơ bản phải đo để đánh giá thăng bằng acid - base trong cơ thể. Ngoài ra, do pH máu còn có sự chi phối của các hệ đệm khác, cũng như hoạt động của hô hấp và thận. Vì vậy, để tìm hiểu mức độ rối loạn và khả năng bù của cơ thể, còn phải đo một số thông số khác như BB, EB,  $\text{pO}_2$  (ở máu) và TA,  $\text{NH}_4^+$  (ở nước tiểu): sẽ nói rõ ở dưới.

#### 3.3.1. Các thông số đo ở huyết tương

–  $\text{H}_2\text{CO}_3$  huyết tương:

Là tử số của hệ đệm “đại diện chung” ở huyết tương. Trước đây đo bằng đơn vị thể tích (bình thường là 3V), nay đo bằng áp lực  $\text{pCO}_2$ : bình thường



$p\text{CO}_2$  là 40 mmHg ( $38,5 \pm 2,5$ ). Nó tăng nguyên phát trong các trường hợp hạn chế thông khí - tức nhiễm acid hơi, và tăng thứ phát trong các trường hợp tăng  $\text{NaHCO}_3$  - tức khi nhiễm kiềm cố định (nó phải tăng theo để duy trì tỷ lệ 1/20). Thông số này giảm nguyên phát trong nhiễm kiềm hơi và giảm thứ phát trong nhiễm acid cố định.

-  $\text{NaHCO}_3$ , mẫu số của hệ đệm bicarbonat:

Trước đây biểu thị bằng đơn vị thể tích (lượng  $\text{CO}_2$  tạo ra khi cho  $\text{NaHCO}_3$  gặp acid mạnh thường là 60 thể tích). Nay đo bằng đơn vị mEq/l và gồm hai thông số nhỏ.

+ Đo  $\text{NaHCO}_3$  thực: kết quả thực tế đo  $\text{NaHCO}_3$  ở từng bệnh nhân được gọi là bicarbonat thực (actual bicarbonat: AB). Phải so sánh con số này với hằng số (điều tra trên số đông người bình thường) để nhận định về tăng, giảm. Tuy nhiên, tốt nhất là so sánh nó với trị số của chính bệnh nhân khi họ chưa mắc bệnh, gọi là bicarbonat chuẩn (Standard bicarbonat: SB).

+ Đo  $\text{NaHCO}_3$  chuẩn (Standard bicarbonat: SB): sau khi đã đưa mẫu máu của bệnh nhân về các điều kiện "tiêu chuẩn": giống như ở người khỏe là phải tạo ra áp lực  $\text{CO}_2$  ( $p\text{CO}_2$ ) là 40 mmHg, hematocrit 40%, hồng cầu bão hòa  $\text{O}_2$  100%, nhiệt độ bằng cơ thể  $37^\circ\text{C}$ . Thực chất, con số đo được chính là lượng  $\text{NaHCO}_3$  bệnh nhân "phải có" nếu không bị các rối loạn khác chi phối. Bình thường là  $29,3 \pm 1,2$  mEq/l.

- Đo tổng lượng kiềm:

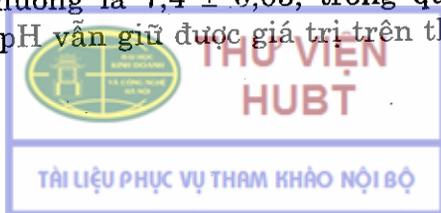
Là tổng các mẫu số của các hệ thống đệm trong huyết tương. Đó là kiềm đệm (Buffer Base: BB). Phải đo BB trong điều kiện chuẩn như nói trên, bình thường nó là  $46,7 \pm 3,11$  mEq (trong đó 29,3 là của hệ bicarbonat, vậy của các hệ khác là 15,4. Qua đó ta có khái niệm về dung lượng đệm của các hệ trong huyết tương.

- Kiềm dư (excess base: EB):

Lượng kiềm chênh lệch (cũng biểu thị bằng mEq/l) giữa kiềm đệm (BB) mà ta đo được và kiềm đệm bình thường. Như vậy kiềm dư có thể có trị số dương (+) hoặc (-). Nó đặc trưng cho lượng kiềm thừa (phải bỏ đi) hoặc thiếu (phải bổ sung vào) để máu bệnh nhân có thể trở về trạng thái cân bằng acid - base bình thường. Kiềm dư (excess base: EB) bình thường là  $0 \pm 1,9$  mEq/l.

Các thông số AB, BB, EB thường tăng trong các trường hợp nhiễm acid hơi (do  $p\text{CO}_2$  tăng) và nhiễm kiềm cố định, khi đó Cl<sup>-</sup> thường giảm. Ngược lại trong các trường hợp nhiễm acid cố định và nhiễm kiềm hơi chúng lại giảm và Cl<sup>-</sup> lại tăng.

- pH máu: Bình thường là  $7,4 \pm 0,05$ , trong quá trình nhiễm acid hay nhiễm base, nếu pH vẫn giữ được giá trị trên thì chúng tỏ các phản ứng



bù (đệm, phổi, thận) còn có hiệu quả (còn bù). Nếu nó thay đổi (giảm - nhiễm acid, tăng - nhiễm kiềm) thì là “mất bù”.

- $pO_2$  máu: Đôi khi được đo để đánh giá bổ sung tình trạng hô hấp. Hematocrit: được đo để gián tiếp đánh giá tình trạng vận chuyển  $CO_2$ ,  $O_2$  do hệ đệm trong hồng cầu...

### 3.3.2. Trong nước tiểu có thể đo:

- Acid chuẩn độ được (TA: titred acids):

Là lượng acid thải ra nước tiểu, đo bằng phương pháp chuẩn độ; bình thường là 20 - 50 mEq/24 giờ.

- $NH_4^+$  (Lượng ion ammon do thận thải ra):

Bình thường là 20 - 40 mEq/24 giờ - phản ánh mức độ đệm ở thận.

Các thông số TA,  $NH_4^+$  trong nước tiểu tăng trong các trường hợp nhiễm acid (nếu hoạt động của thận tốt) và giảm khi bị nhiễm kiềm.

- pH nước tiểu:

Bình thường 5,1 - 6,9. Phản ánh pH máu.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò các hệ đệm của huyết tương trong điều hòa pH máu?
2. Trình bày vai trò của phổi, thận trong điều hòa pH máu?
3. Phân tích vai trò của hệ đệm  $H_2CO_3/NaHCO_3$  trong điều hòa pH máu?
4. Phân loại nhiễm acid, mỗi loại cho một ví dụ?
5. Nguyên nhân, biểu hiện của nhiễm acid hơi?
6. Nguyên nhân, biểu hiện của nhiễm acid cố định?
7. Kể những biểu hiện lâm sàng, và xét nghiệm máu, nước tiểu đặc trưng khi bị nhiễm acid hơi?
8. Kể những biểu hiện lâm sàng, và xét nghiệm máu, nước tiểu đặc trưng khi bị nhiễm acid cố định?
9. Phân tích cơ chế nhiễm toan trong bệnh ỉa lỏng?
10. Phân tích cơ chế nhiễm toan trong bệnh tiểu đường?

## SINH LÝ BỆNH VI TUẦN HOÀN

### MỤC TIÊU

1. Mô tả đại cương cấu trúc, chức năng đơn vị vi tuần hoàn.
2. Trình bày cơ chế các rối loạn cơ bản vi tuần hoàn.
3. Trình bày cơ chế và hậu quả các rối loạn vi tuần hoàn cục bộ.
4. Giải thích cơ chế và hậu quả các hội chứng rối loạn vi tuần hoàn toàn thân.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Hệ tuần hoàn chia ra: tuần hoàn trung ương và ngoại biên.

#### 1.1. Tuần hoàn trung ương (hay tuần hoàn hệ thống)

Gồm tim, mạch lớn, mạch nhánh (có thể thấy bằng mắt thường). Tim có chức năng bơm máu vào hệ mạch đảm bảo một lưu lượng và một huyết áp phù hợp, còn các mạch với khả năng co giãn có chức năng điều chỉnh lưu lượng và làm cho huyết áp mất dần sự phân biệt tối đa và tối thiểu. Như vậy, tuần hoàn hệ thống có nhiệm vụ bảo đảm mọi điều kiện cần thiết cho tuần hoàn mao mạch (ở các cơ quan) hoàn thành chức năng. Tuy nhiên, dòng máu khi vào hệ mao mạch vẫn còn phải tiếp tục được điều hòa bằng những cơ chế tại chỗ. Sinh lý bệnh tuần hoàn trung ương đã được nói ở chương Sinh lý bệnh tuần hoàn chung, trước khi nghiên cứu tuần hoàn ngoại biên (hay vi tuần hoàn).

#### 1.2. Tuần hoàn ngoại biên (hay tuần hoàn cơ quan)

Gồm các mạch máu rất nhỏ và mao mạch, vách rất mỏng - nơi máu trao đổi chất với tế bào, qua khoảng gian bào. Chỉ có thể nghiên cứu tuần hoàn cơ quan bằng kính hiển vi, do vậy, phần này có tên là vi tuần hoàn. Vi tuần hoàn cấu tạo từ các đơn vị có cấu trúc và chức năng xác định, có cơ chế tự điều hòa riêng. Trong bệnh lý, chúng cũng có những rối loạn riêng và cách chẩn đoán, điều trị riêng.

Rối loạn vi tuần hoàn được chia làm hai nhóm:



- Rối loạn vi tuần hoàn cục bộ: rối loạn vi tuần hoàn trong viêm, tắc mạch, chèn ép, hoặc chấn thương tại chỗ...
- Rối loạn vi tuần hoàn toàn thân: rối loạn vi tuần hoàn trong sốc, trong mất nước hoặc do tăng huyết áp, mất máu, suy tim, ngạt, tiểu đường... v.v.

## 2. ĐƠN VỊ VI TUẦN HOÀN

### 2.1. Cấu trúc

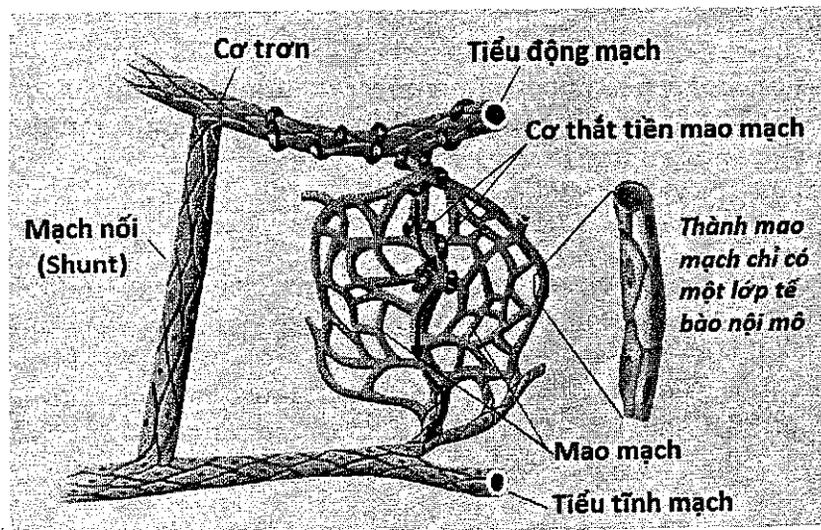
Đơn vị vi tuần hoàn được cấu trúc từ ba loại mạch: mạch đến, mạch trao đổi và mạch đi.

#### 2.1.1. Nhóm mạch đến

- Tiểu động mạch (arteriol): là mạch khởi đầu đơn vị vi tuần hoàn, có đường kính dao động từ 30 - 120  $\mu\text{m}$  (micromet), nhưng điểm đặc trưng là lớp áo cơ của tiểu động mạch chỉ còn là một lớp tế bào cơ đơn. Nếu lớp áo cơ gồm nhiều sợi chồng lên nhau (áo kép) thì đó là động mạch của tuần hoàn hệ thống.
- Động mạch tận (terminal) hay còn gọi là hậu động mạch: là sự phân nhánh của tiểu động mạch, số nhánh từ 2 - 10, có đường kính 15 - 25  $\mu\text{m}$ , với đặc trưng là lớp áo cơ không còn bao phủ liên tục quanh mạch máu, mà cách quãng, rồi mất hẳn để chuyển thành tiền mao mạch với đường kính chỉ còn 10 - 15  $\mu\text{m}$ . Tại đây, xuất hiện một cơ thắt vòng gồm hai tế bào cơ hình bán nguyệt, cơ thắt chu kỳ, có tác dụng điều chỉnh lượng máu qua mao mạch nằm ở phía sau.
- Mạch trao đổi: là những mao mạch có đường kính 2 - 20  $\mu\text{m}$ , vách chỉ gồm một lớp tế bào nội mạc dày 1  $\mu\text{m}$ . Tế bào nội mạc mao mạch có trương lực làm nó phồng và xẹp có tác dụng làm thay đổi cỡ lòng mao mạch. Mật độ mao mạch là số mao mạch bị cắt ngang có diện tích 1  $\text{mm}^2$ . Mật độ này cao hay thấp tùy loài (ếch: 400/ $\text{mm}^2$ ; ngựa: 1350/ $\text{mm}^2$ ; người: 1000 - 2000/ $\text{mm}^2$ ...), tùy cơ quan: thưa thớt ở mô liên kết, mô mỡ, xương, sụn, da...; dày đặc ở cơ, gan, tim, tuyến... (ở cơ trơn số mao mạch ngang với số tế bào, còn ở cơ vân và cơ tim số mao mạch nhiều gấp 2,5 - 3 lần số tế bào cơ) và tùy cơ quan hoạt động hay nghỉ (khi hoạt động số lượng mao mạch tăng gấp 3 - 10 lần lúc nghỉ).

Ở một số cơ quan (gan, lách, tủy, hạch), mao mạch phình ra rất lớn tạo thành các xoang, với nhiều góc ngách, đường kính lên tới 50  $\mu\text{m}$  và diện tích vách mạch tăng gấp hàng chục lần. Vậy, xoang là nơi thực hiện sự trao đổi, đồng thời là nơi chứa máu dự trữ.





Hình 11.1. Cấu trúc đơn vị vi tuần hoàn

### 2.1.2. Nhóm mạch đi

- Tiểu tĩnh mạch (venule): do các mao mạch hợp lại mà thành, tiếp đó tiểu tĩnh mạch tiếp tục quy tụ thành những tĩnh mạch lớn hơn. Đường kính của tĩnh mạch bao giờ cũng lớn hơn nhiều (đạt tới vài trăm  $\mu\text{m}$ ) so với động mạch cùng cấp nhưng số lượng tĩnh mạch thì chỉ bằng 40 - 60% số động mạch. Sức chứa của tĩnh mạch trong vi tuần hoàn có thể gấp 4 - 5 lần, hoặc hơn nữa, so với động mạch cùng cấp. Trong bệnh lý, đây là nơi tích đọng một lượng lớn máu của cơ thể, có thể làm giảm nghiêm trọng thể tích máu tuần hoàn.
- Mạch nối thông: cũng là mao mạch nhưng có đường kính lớn (20 - 40  $\mu\text{m}$ ) nối thẳng từ tiểu động mạch sang tiểu tĩnh mạch; vách mạch này cấu trúc bằng các tế bào cơ liên (myoepitheloide). Đầu mạch nối thông có một cơ thắt, gồm hai tế bào cơ, hình bán nguyệt; khi co lại sẽ làm mạch nối thông bị tắc, nhưng khi nó giãn rộng sẽ làm cho hầu hết máu đi thẳng từ động mạch qua tĩnh mạch (không qua mao mạch). Như vậy chức năng của mạch nối thông là giúp vi tuần hoàn tiêu thoát số máu tới quá nhiều và để các mạch trao đổi được nghỉ luân phiên. Trong bệnh lý, nó có thể gây thiếu nuôi dưỡng tế bào. Mạch nối thông ở thận khi mở đồng loạt có thể làm cầu thận thiếu máu dẫn đến vô niệu (trong sốc).

### 2.2. Sinh lý đơn vị vi tuần hoàn

Thể hiện bằng sự điều chỉnh tốc độ máu, áp lực máu, sự trao đổi với tế bào..., nhằm đáp ứng tối ưu chức năng tưới máu và trao đổi, có nhiều khác biệt với tuần hoàn hệ thống.

### 2.2.1. Tốc độ máu

Nếu ở tuần hoàn hệ thống máu chảy rất nhanh (0,5 m/sec ở động mạch chủ) và không đều (do tim co bóp theo nhịp), thì ở vi tuần hoàn máu chảy với tốc độ rất chậm (hàng ngàn lần) và rất đều, do cây động mạch đã mở rộng và do sự "xóa nhòa" huyết áp tối đa - tối thiểu. Hầu như không còn ảnh hưởng của nhịp tim ở đây nữa.

Tốc độ máu ở tiểu động mạch là 0,7 - 3,5 mm/sec tùy theo đường kính của mạch; sang đến tiểu tĩnh mạch tốc độ càng chậm hơn: 0,3 - 1,2 mm/sec; còn ở mao mạch là 0,1 - 0,5 mm/sec. Dưới kính hiển vi, trung bình mỗi giây có 5 - 15 hồng cầu qua một mao mạch, tính ra 1,0 ml máu qua một mao mạch đường kính 10  $\mu\text{m}$  hết 3600 giờ, tức 150 ngày.

### 2.2.2. Áp lực máu

Tại mỗi điểm của tuần hoàn hệ thống, ta có một huyết áp tối thiểu và tối đa (do tim co bóp theo nhịp), càng xa tim hai huyết áp này càng giảm xuống (do ma sát vào vách mạch), đồng thời có xu hướng chập lại làm một (do tính đàn hồi của thành động mạch). Khi vào tới vi tuần hoàn thì hai huyết áp đó đã chập lại: ta chỉ còn một trị số huyết áp. Tuy nhiên, tại hai điểm khác nhau của vi tuần hoàn, ta vẫn có hai trị số huyết áp trong đó trị số huyết áp của điểm gần tim trái bao giờ cũng cao hơn - như quy luật chung của tuần hoàn.

### 2.2.3. Sự trao đổi

Mạch của tuần hoàn hệ thống không có sự trao đổi (vì vách quá dày), còn chức năng quan trọng nhất của vi tuần hoàn là trao đổi (chủ yếu thực hiện ở mạch nuôi) gồm: trao đổi thụ động và chủ động.

- Trao đổi thụ động: trước hết xảy ra đối với nước, nhờ vậy các chất hòa tan trong nước cũng được trao đổi qua vách mạch. Lượng nước trong máu hàng ngày ra khỏi hoặc trở về dao động rất lớn, là do kết quả của mối tương quan động giữa lực đẩy nước ra (áp lực thủy tĩnh) và lực kéo nước vào (áp lực thẩm thấu).
- Trao đổi tích cực: được thực hiện bằng vi nang. Đó là các túi nhỏ dung tích  $0,00017\mu\text{m}^3$ , hình thành trong bào tương của tế bào nội mạc mao mạch, trong chứa chất trao đổi. Vi nang di chuyển tới bề mặt tế bào thì mở ra để giải phóng các chất mà nó chứa ra khỏi tế bào. Người ta đã quan sát thấy có trường hợp mỗi  $\mu\text{m}^3$  bào tương chứa tới 400 - 2000 vi nang đang di chuyển theo hai chiều ngược nhau.

### 2.2.4. Tính thấm

Tế bào nội mạc của mao mạch có những khe lọc ở chỗ giáp ranh (ghép nối) hai tế bào, ngoài ra còn những lỗ lọc xuyên qua bào tương, nhiều nhất là ở mao mạch cầu thận. Bình thường, các lỗ này với đường kính khoảng 40 - 50  $\text{Å}$ ,



cho phép hầu hết các chất trong máu tự do đi qua, trừ các chất có kích thước lớn (trọng lượng phân tử trên 68.000). Trong bệnh lý, gọi là tăng tính thấm mao mạch khi các lỗ lọc để lọt các chất phân tử lượng lớn từ máu ra gian bào.

### **2.2.5. Lưu biến học (rheology) ở vi tuần hoàn**

- Hematocrit rất thấp (30% hay 20%), nhờ vậy máu rất dễ lưu thông trong mao mạch.
- Tỷ trọng và tỷ khối máu trong vi tuần hoàn cũng thấp rõ rệt: do giảm tỷ lệ hồng cầu, đồng thời do thoát mạch một số protein.
- Độ nhớt máu giảm rõ rệt vì các lý do trên, và còn do thay đổi tốc độ dòng máu và đường kính mạch. Hồng cầu hơi phồng (do tăng nồng độ  $CO_2$ ) nhưng dễ biến dạng hơn khi qua các mạch nhỏ.

Tất cả đem lại kết quả chung, là làm cho lưu thông máu ở vi tuần hoàn thuận lợi. Nhưng trong bệnh lý, chỉ cần máu ứ đọng hơi lâu, làm lượng nước thoát mạch hơi tăng, cũng đủ gây tăng độ nhớt và các thông số khác, khiến dễ kéo theo các rối loạn về lưu biến.

## **2.3. Điều hòa hoạt động vi tuần hoàn**

### **2.3.1. Qua sự điều hòa chung (toàn thân)**

Những yếu tố thần kinh - thể dịch điều hòa tuần hoàn hệ thống (tuần hoàn trung ương) trên phạm vi toàn thân (như nhịp tim, cung lượng, lưu lượng và huyết áp chung), cũng có ảnh hưởng điều hòa cả vi tuần hoàn. Chẳng hạn, ở người suy tim, ngoài các rối loạn ở tuần hoàn hệ thống, còn có sự thay đổi lớn (thứ phát) ở vi tuần hoàn. Tuy nhiên, vi tuần hoàn vẫn có cơ chế tự điều hòa riêng, cũng gồm thể dịch và thần kinh.

### **2.3.2. Điều hòa tại vi tuần hoàn**

- Điều hòa bằng thể dịch:
  - + Acetylcholin ở vi tuần hoàn chỉ gây dẫn nhẹ tiểu động mạch và động mạch tận, góp phần làm tăng lưu lượng máu và làm giảm huyết áp ở đây.
  - + Adrenalin và noradrenalin chủ yếu có tác dụng co mạch làm tăng huyết áp. Tuy nhiên chúng còn có tác dụng chọn lọc trên vi tuần hoàn một số cơ quan, với tác dụng dẫn mạch (tim, cơ) giúp cho các cơ quan này được tưới máu nhiều hơn.
  - + Bradykinin gây dẫn tiểu động mạch, làm tăng lưu lượng và giảm tốc độ máu; đặc biệt nó làm tính thấm thành mạch tăng lên mạnh mẽ (nhất là ở tiểu tĩnh mạch: gấp 36 lần bình thường). Liều lớn hơn, nó làm bạch cầu bám vách và xuất ngoại.



- + Serotonin: gây co mạch, co cơ thắt ở liều nhỏ còn liều lớn nó gây tổn thương vách mạch, tăng tính thấm, khuếch đại hiệu quả của adrenalin, bradykinin, histamin nếu dùng phối hợp hoặc dùng sau nó.
- + Histamin: gây co mạch, tăng tính thấm; nếu liều lớn sẽ gây thoát huyết tương - dẫn đến cô đặc máu, ứ trệ, rồi đông máu, vón kết hồng cầu và chảy máu.

Nói chung, mức độ nhạy cảm với các yếu tố thể dịch tùy thuộc vào mỗi loại mạch ở vi tuần hoàn. Nhạy cảm nhất là các cơ thắt (với adrenalin, cũng như với kích thích điện).

- Điều hòa thần kinh:

Nói chung, thần kinh không tác dụng trực tiếp lên tế bào nội mạc của mạch máu mà chỉ tác dụng lên lớp cơ - ngược với thể dịch. Bởi vậy, các sợi thần kinh adrenergic và cholinergic (của thần kinh thực vật) tác dụng rất rõ lên động mạch mà không tác dụng lên mao mạch. Nhờ vậy, thần kinh đã phối hợp tốt với thể dịch điều hòa vi tuần hoàn.

Kết quả chung của điều hòa thể dịch và thần kinh tại chỗ là sự kiểm tra chặt chẽ về số lượng mạch (mở, đóng), áp lực máu, tốc độ và lưu lượng - phù hợp với các yêu cầu sinh lý của mỗi cơ quan.

### 3. NHỮNG RỐI LOẠN CƠ BẢN

Trong bệnh lý, hình thái và chức năng vi tuần hoàn bị rối loạn nhiều mặt ở nhiều mức độ. Để thuận tiện cho nhận thức, người ta mô tả những rối loạn cơ bản. Đó là những rối loạn "gốc", gặp trong nhiều bệnh khác nhau liên quan với vi tuần hoàn mà không đặc trưng cho riêng một bệnh nào. Chúng xuất hiện cả trong rối loạn vi tuần hoàn cục bộ cũng như trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân. Các rối loạn cơ bản gồm:

Rối loạn trong lòng mạch;

Rối loạn tại vách mạch;

Rối loạn ở quanh mạch.

#### 3.1. Rối loạn trong mạch

##### 3.1.1. Rối loạn lưu biến. Gồm những rối loạn cơ bản sau đây:

- Kết tụ (aggregation) tế bào máu: hay gặp kết tụ bạch cầu, tiểu cầu (sẽ đề cập ở các phần sau) nhưng hậu quả nặng nhất là kết tụ hồng cầu, gồm nhiều kiểu khác nhau. Cơ chế chung của kết tụ hồng cầu là giảm điện tích âm trên bề mặt tế bào hồng cầu do xuất hiện các tác nhân bất thường ở máu khiến hồng cầu dễ kết tụ với nhau.



- + Kiểu kết tụ cổ điển: gồm các cụm vài chục hồng cầu dính với nhau lộn xộn, chu vi không đều, xuất hiện khi máu bị ứ trệ kéo dài.
- + Kiểu thứ hai xuất hiện khi truyền dextran phân tử lớn: đám kết tụ chắc, bờ tròn và đều đặn, kích thước mỗi đám không đều nhau.
- + Cuối cùng là kiểu kết tụ không định hình, kích thước nhỏ, dưới kính hiển vi thấy lớn hơn hình hạt, rất hay gặp trong bệnh lý vi tuần hoàn.

Sự phát triển cao nhất của kết tụ hồng cầu là gây ra hội chứng "bùn máu" (sludge). Tại chỗ, có thể gặp trong viêm; toàn thân, có thể gặp trong sốc các loại.

- Thay đổi hematocrit:

- + Tăng hematocrit. Nguyên phát: do mao mạch vi tuần hoàn dễ thoát nhiều nước ra gian bào hoặc thậm chí thoát cả huyết tương, do đó máu bị cô đặc. Hậu quả sớm nhất là dần dần hồng cầu tích đọng và ứ trệ ở tiểu tĩnh mạch. Thứ phát: trường hợp mất nước chung (ví dụ, khi tiêu chảy cấp) cũng làm tăng hematocrit ở vi tuần hoàn.
- + Giảm hematocrit. Không kể trường hợp thứ phát khi thiếu máu toàn cơ thể, tan máu, tích nước (phù) làm hematocrit ở vi tuần hoàn cũng giảm theo; Giảm hematocrit nguyên phát ở vi mạch có thể gặp do đông máu vi quản, do ứ trệ kéo dài làm tan hồng cầu tại chỗ.

- Thay đổi tốc độ máu, lưu lượng, áp lực máu ở vi tuần hoàn trong bệnh lý:

Tốc độ, lưu lượng và áp lực máu ở vi tuần hoàn có thể tăng trong sung huyết động mạch nhưng bao giờ cũng giảm rõ rệt trong tất cả các rối loạn khác.

### 3.1.2. Tích đọng máu

Tích đọng máu là tình trạng lưu giữ một lượng máu rất lớn trong vi tuần hoàn, chủ yếu là ở hậu mao mạch và tiểu tĩnh mạch (vốn có dung tích rất lớn). Các mạch này phản ứng bằng cách giãn rộng thêm. Nếu xảy ra ở phạm vi toàn thân thì sự tích đọng này có thể gây giảm khối lượng máu chung, làm giảm huyết áp, suy tim cấp (như trong sốc).

Do tổng thể tích máu trong tuần hoàn hệ thống chỉ khoảng 150 - 200 ml (ở buồng tim và các mạch máu); còn lại (95%) nằm trong vi tuần hoàn, trong đó riêng ở tiểu tĩnh mạch là 85%. Do vậy, nếu tích đọng trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân thì hậu quả rất trầm trọng (sốc, tụt huyết áp...).

### 3.1.3. Đông máu nội mạch

Do nhiều cơ chế (vón tụ tế bào, ứ trệ máu, thoát nước, tổn thương nội mạc, tăng độ nhớt, máu cô đặc, rối loạn đông máu...) máu có thể đông lại trong các vi mạch. Đến lượt mình, đông máu lại tạo thuận cho ứ đọng, kết tụ, tan huyết, tăng thoát nước... ở vi tuần hoàn.



## 3.2. Rối loạn ở vách mạch

### 3.2.1. Tổn thương nội mạc

Gặp rất phổ biến trong các rối loạn vi tuần hoàn, nhẹ nhất là phồng tế bào nội mạc gây hẹp lòng vi mạch, nặng hơn là thoái hóa hoặc tổn thương khiến bạch cầu và nhất là tiểu cầu dễ bám vào, nặng nhất là bong, hủy làm cho ranh giới máu và gian bào không còn.

Cơ chế chung là:

- Tăng nồng độ ở vi tuần hoàn các chất trung gian hóa học, các sản phẩm chuyển hóa...;
- Xuất hiện các tác nhân bất thường trong thể dịch: phức hợp miễn dịch, các sản phẩm hoạt hóa bổ thể, thiếu oxy, enzym giải phóng từ bạch cầu...;
- Các tác nhân cơ học: sự tắc nghẽn do kết tụ hồng cầu, tình trạng ứ trệ kéo dài, cục máu đông, các tác nhân bám dính (bạch cầu, tiểu cầu)...

### 3.2.2. Tăng tính thấm vách mạch

Do tổn thương nội mạc và do các chất hóa học trung gian (bradykinin, histamin, C5a, C3a,...), các sản phẩm chuyển hóa, do endotoxin, thiếu oxy... Protein trong mạch thoát ra gian bào, gây phù.

### 3.2.3. Rối loạn ở vách mạch còn có thể gặp

Bám dính tế bào; thoát mạch, chảy máu vi thể...

## 3.3. Rối loạn quanh mạch

Có thể gặp:

- Phù, chèn ép mạch, chèn ép các mô lân cận. Mao mạch có thể biến dạng, cong queo...
- Tăng tạo dịch bạch huyết, ứ đọng dịch bạch huyết;
- Kích thích sự khử hạt tế bào mast và bạch cầu ưa base - vốn khu trú ở quanh mạch và trong các mô. Do vậy, giải phóng nhiều hoạt chất trung gian chứa trong các tế bào này.
- Rối loạn thần kinh dinh dưỡng, thiếu dưỡng, thoái hóa, thậm chí hoại tử tế bào quanh vùng; nếu mạn tính, có thể kích thích phát triển mô xơ tại chỗ.

## 4. RỐI LOẠN VI TUẦN HOÀN CỤC BỘ

### 4.1. Sung huyết động mạch

### 4.2. Sung huyết tĩnh mạch



### 4.3. Ứ trệ máu

(4.1 ; 4.2 ; 4.3; xem Bài Sinh lý bệnh quá trình viêm).

### 4.4. Thiếu máu tại chỗ

Là tình trạng giảm lượng máu nuôi dưỡng do các mạch đến cung cấp không đủ.

#### 4.4.1. Cơ chế

Do đóng phần lớn mao mạch, những mao mạch còn lại rất nghèo hồng cầu khiến mô nhợt nhạt, trắng bệch, giảm thể tích, giảm nhiệt độ. Sau đó là các hậu quả của thiếu oxy và thiếu dưỡng.

#### 4.4.2. Hậu quả

Nếu thiếu máu xảy ra ở các cơ quan quan trọng (tim, não) hậu quả thường là nghiêm trọng; nếu xảy ra ở thận: thiếu niệu, hoại tử tế bào ống thận, nhiễm độc, tăng huyết áp... Nhiều khi thiếu máu tại chỗ biểu hiện bằng các cảm giác: tê, ruồi bò (ở da), nhói (tim, não), đau chói nội tạng (gan, cơ).

### 4.5. Huyết khối

Là sự hình thành cục máu đông trong lòng mạch, dần dần làm hẹp rồi tắc mạch. Như vậy, tạo huyết khối là một quá trình.

#### 4.5.1. Cơ chế

- Tổn thương nội mạc mạch máu: là điều kiện quan trọng nhất để tiểu cầu tích tụ vào. Trên thực tế, hay gặp huyết khối ở chỗ loét do vữa xơ, nơi mạch dập nát do chấn thương, chỗ tổn thương mạch do nhiễm khuẩn.
- Rối loạn cân bằng hoạt tính đông máu (tăng lên) và chống đông máu (giảm đi). Đây là điều kiện để cục đông vi thể ban đầu dễ lớn lên và lan tỏa.
- Tình trạng máu chảy chậm: là yếu tố thuận lợi. Vì vậy, huyết khối tĩnh mạch nhiều gấp 5 lần so với ở động mạch; ở chi dưới hay gặp hơn ở chi trên, ở người suy tuần hoàn và người nằm lâu dễ có huyết khối hơn (sau phẫu thuật, sau đẻ...).

#### 4.5.2. Hậu quả

Rất nhiều mức độ, tùy cỡ mạch, tùy vị trí, tùy tốc độ phát triển và tốc độ hình thành tuần hoàn bàng hệ. Hậu quả có thể từ ứ trệ máu, thiếu máu tại chỗ, loạn dưỡng, hoại tử; hoặc có thể nguy hiểm và cấp tính nếu ở mạch vành, mạch não. Cục huyết khối có thể bong ra, theo dòng máu làm tắc đột ngột mạch máu ở nơi khác, như huyết khối ở buồng tim có thể gây tai biến mạch máu não. Nhiều trường hợp huyết khối là một ổ nhiễm khuẩn kéo dài.



## 4.6. Tắc mạch

Tắc mạch là tình trạng mạch máu bị lấp đột ngột do cục máu đông, mảng xơ vữa, khí...

### 4.6.1. Cơ chế

- Tắc mạch thuận chiều: đa số trường hợp vật tắc đi theo chiều máu chảy. Vật tắc vào hệ tĩnh mạch chủ thường qua tim phải lên gây tắc các nhánh động mạch phổi; còn vật tắc từ tim trái hay động mạch lớn thường gây tắc ở động mạch các cơ quan...v.v.
- Tắc ngược chiều: do ứ trệ tuần hoàn và do trọng lượng của vật tắc, nó có thể từ tĩnh mạch chủ không về tim phải, mà "rơi" xuống thấp làm tắc tĩnh mạch thận, chậu, hoặc chi dưới.
- Tắc dị thường: do còn lỗ thông giữa tim phải và trái, nên vật tắc từ tim trái có thể sang tim phải để gây tắc ở phổi. Vật tắc nếu ở tim phải sẽ rất hiếm lọt sang tim trái vì áp lực ở thất trái rất cao.

### 4.6.2. Hậu quả

Tương tự hậu quả của huyết khối khi nó đủ lớn để gây tắc mạch nhưng ở đây hậu quả thường nặng hơn: vì tắc đột ngột, cơ thể không có quá trình thích nghi bằng phát triển tuần hoàn bàng hệ. Hậu quả nặng hay nhẹ tùy theo tắc động mạch hay tĩnh mạch, mạch lớn hay mạch nhỏ, mạch thuộc cơ quan nào và khả năng chịu đựng thiếu oxy của vùng bị tắc. Tắc mạch ở những cơ quan quan trọng với hậu quả rất nặng hay được mô tả là "nhồi máu".

## 4.7. Nhồi máu

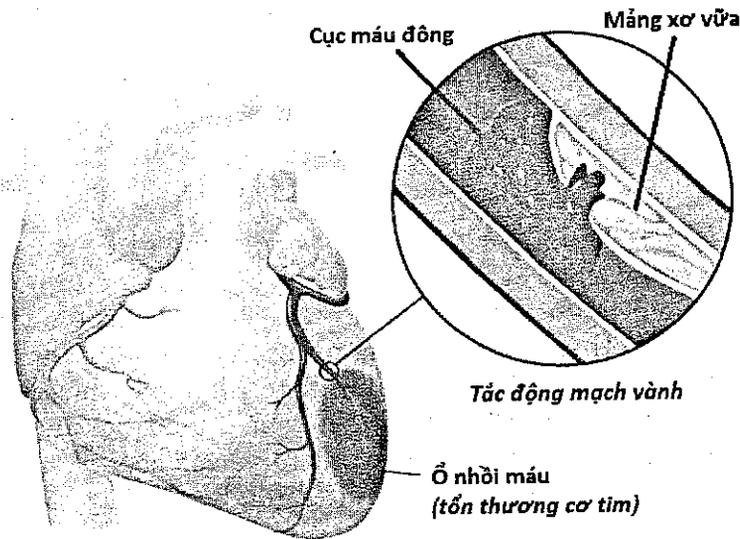
Nhồi máu là tình trạng một phần cơ quan bị hoại tử do hậu quả ngừng trệ tuần hoàn động mạch. Nhồi máu hay xảy ra ở khu vực kém hình thành tuần hoàn bàng hệ.

### 4.7.1. Cơ chế

Do huyết khối, tắc mạch, co thắt mạch kéo dài, động mạch bị chèn ép, bị viêm tạo nút... dẫn đến thiếu máu đột ngột, gây thiếu oxy và thiếu nuôi dưỡng, sau đó là rối loạn quá trình oxy hóa khử và tích tụ các sản phẩm chuyển hóa, các hoạt chất trung gian..., đưa đến hoại tử.

### 4.7.2. Hậu quả

Cơ quan nhồi máu sẽ bị hoại tử.



Hình 11.2. Nhồi máu cơ tim do tắc động mạch vành

## 5. RỐI LOẠN VI TUẦN HOÀN TOÀN THÂN

Nhiều tình trạng bệnh lý gây rối loạn vi tuần hoàn không riêng một cơ quan nào mà trên phạm vi rất rộng, thậm chí ở toàn thân. Từ các rối loạn cơ bản, người ta xác định một số hội chứng chung trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân.

Nhiều tình trạng bệnh lý lúc khởi phát rất khác nhau về nguyên nhân, bệnh sinh, triệu chứng..., nhưng cuối cùng lại dẫn đến cùng một hội chứng vi tuần hoàn.

### 5.1. Hội chứng bùn máu

#### 5.1.1. Rối loạn chủ đạo

Là sự duy trì và phát triển của tình trạng kết tụ hồng cầu. Dưới kính hiển vi, dòng máu có nhiều đám kết vón lúc đầu gồm 5 - 10 hồng cầu, về sau số hồng cầu tăng lên và số đám cũng tăng lên. Sự kết tụ chặt chẽ hơn (không tự vỡ khi gặp một mạch nhỏ) và do đó ùn tắc dần. Dưới kính hiển vi điện tử, người ta thấy màng hồng cầu bị tổn thương, dính vào nhau, khiến hồng cầu biến dạng và dễ tan.

#### 5.1.2. Bệnh sinh

Sự ùn tắc ngày càng nặng nề, dòng máu chậm lại, thoát nước làm dòng máu thêm quánh đặc.

Tiểu tĩnh mạch căng dẫn vì chứa đầy hồng cầu với độ nhớt rất cao. Cuối cùng, dòng máu như một dòng bùn chảy rất chậm.

Tình trạng trên phản ánh rõ bằng các biểu hiện toàn thân như các chỉ số thuộc tuần hoàn hệ thống bị rối loạn, rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng.

### **5.1.3. Thực tế**

Hầu hết kết tụ hồng cầu tự mất đi, hoặc mất đi do xử lý sớm, số phát triển thành nặng nếu được can thiệp sớm thì phần lớn hồi phục. Số phát triển thành hội chứng bùn máu thật sự là do: bệnh lý nặng từ đầu, xử lý muộn, và diễn biến kéo dài. Có thể gặp hội chứng bùn máu trong nhiều bệnh, thường là ở giai đoạn muộn, với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Ví dụ, trong các loại sốc (giai đoạn giữa và giai đoạn muộn), trong hoạt hóa bổ thể bệnh lý, nhiễm khuẩn nặng (do endotoxin), trong sốt xuất huyết có sốc, trong sốt rét ác tính. Còn có thể gặp khi bị vết thương dập nát rộng, bỏng rộng có sốc nặng, nhiễm xạ cấp diễn...

## **5.2. Hội chứng thoát huyết tương**

### **5.2.1. Rối loạn chủ đạo**

Là tình trạng tăng rất cao và trên phạm vi rất rộng tính thấm thành mạch. Do vậy, protein trong mạch thoát ra gian bào với số lượng lớn, cùng với một lượng nước tương ứng: có thể coi đó là huyết tương bị thoát ra.

### **5.2.2. Bệnh sinh**

Do phân tử lượng nhỏ hơn so với globulin nên thường thì albumin thoát mạch nhiều hơn. Nếu tính thấm mạch tiếp tục tăng lên, ta có thể thấy tỷ lệ A/G ở trong và ngoài mạch tương đương nhau. Nói chung, hồng cầu không bị thoát mạch nên tổng lượng hồng cầu trong các mạch ít thay đổi. Biểu hiện: Hematocrit tăng, protein huyết tương giảm, huyết áp giảm.

Trường hợp thoát huyết tương nặng, hoặc diễn biến kéo dài có thể làm các dấu hiệu trên nặng lên. Mặt khác, do máu cô đặc nên trong vi tuần hoàn có thể xuất hiện mẫn mống bùn máu (kết tụ và tích đọng hồng cầu), từ các dấu hiệu đe dọa sốc, sốc nhẹ, có thể có sốc thật sự.

### **5.2.3. Thực tế**

Có thể gặp hội chứng thoát huyết tương trong bệnh sốt xuất huyết, trong nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, trong ngộ độc histamin, nội độc tố (endotoxin), trong sốc phản vệ, tai biến truyền máu, tai biến do hoạt hóa bổ thể mạnh mẽ...

Có trường hợp, hội chứng thoát huyết tương nổi bật, đòi hỏi điều trị sớm (truyền dịch, thuốc củng cố mạch, corticosteroid...), có trường hợp nó là thứ phát và chỉ có vai trò phối hợp trong bệnh sinh của bệnh.

## 5.3. Hội chứng đông máu lan tỏa trong mạch

### 5.3.1. Rối loạn chủ đạo

Là tình trạng đông máu vi thể. Đa số trường hợp rối loạn vi tuần hoàn đều có đông máu vi thể. Trường hợp nặng thì sẽ phát triển thành hội chứng đông máu lan tỏa.

### 5.3.2. Bệnh sinh

Các cục đông hình thành rất nhanh khi quan sát dưới kính hiển vi và xu hướng lan tỏa rất rõ. Các rối loạn khác cũng có, kể cả có vai trò hỗ trợ đông máu, nhưng không nổi bật (dòng chảy chậm, tổn thương nội mạc, kết tụ hồng cầu, thoát nước, tích đọng...).

Sự phản ánh ra tuần hoàn hệ thống khá sớm giúp ta có hướng chẩn đoán, gồm có:

- Trong máu xuất hiện các mảnh hồng cầu (từ cục đông giải phóng ra), có khi xuất hiện hemoglobin tự do giải phóng từ hồng cầu trong cục đông bị thoái hóa;
- Tiểu cầu giảm rất rõ, giảm càng nhiều càng nói lên mức độ đông máu càng nặng.
- Trong huyết tương, các yếu tố đông máu giảm đồng loạt, tuy không đồng đều. Tiêm fibrinogen (đánh dấu) thấy đời sống ngắn đi rõ rệt, có thể suy ra tốc độ đông máu. Ngoài ra, còn phát hiện trong máu các sản phẩm thoái hóa của fibrin... Tất cả, nói lên sự tiêu thụ mạnh mẽ các yếu tố đông máu của cơ thể. Rất hay kèm xuất huyết tự phát.

### 5.3.3. Thực tế

Có thể gặp hội chứng đông máu lan tỏa nội mạch trong các bệnh sốt xuất huyết, tai biến truyền máu cấp tính (có vai trò hoạt hóa bổ thể), nhiễm khuẩn Gram âm, sốc phản vệ, sốt rét ác tính... Cũng hay gặp trong trường hợp giải phóng nhiều yếu tố đông máu từ các mô: chấn thương dập nát rộng, ung thư giai đoạn cuối, nhiễm xạ cấp tính...

## 5.4. Hội chứng sốc

### 5.4.1. Nguyên nhân

Do các hậu quả của nhiều trạng thái bệnh lý rất khác nhau: giảm thể tích máu tuần hoàn; do đau đớn, chấn thương; do bệnh tim mạch; do miễn dịch; do giảm đường huyết; do nhiễm độc, nhiễm khuẩn.

Sốc có thể bắt đầu từ một rối loạn vi tuần hoàn phát triển lên nhưng cũng có thể không khởi đầu từ rối loạn vi tuần hoàn (sốc do tim mạch, do chấn thương). Tuy nhiên, cuối cùng vẫn hình thành những rối loạn nặng nề, nghiêm trọng về vi tuần hoàn.



Như vậy, yếu tố khởi phát, bệnh sinh, triệu chứng ban đầu của mỗi loại sốc có thể rất khác nhau, sự diễn biến và hậu quả cũng như tiên lượng cũng vậy. Tuy nhiên, khi sốc đã phát triển đầy đủ và điển hình thì các biểu hiện vi tuần hoàn có những đặc trưng khá giống nhau.

#### **5.4.2. Rối loạn chủ đạo**

Xuất hiện sớm, có thể dễ gặp là sự tích đọng máu ở nhóm mạch đi (có thể chứa hầu hết máu của cơ thể), hoặc thoát huyết tương, hay kết tụ hồng cầu.

#### **5.4.3. Bệnh sinh**

Dù khởi phát là gì, các rối loạn vi tuần hoàn trong sốc cũng hỗ trợ nhau cùng phát triển và có mặt khá đầy đủ khi hội chứng sốc đã xuất hiện điển hình: bùn máu, đông máu, tích đọng, thoát huyết tương... có mặt rộng khắp trong vi tuần hoàn. Hậu quả chung là sự ức chế sâu sắc hệ thần kinh, gồm cả thần kinh cao cấp và thần kinh thực vật; rối loạn nặng nề về nội tiết, chuyển hóa và năng lượng, giảm thân nhiệt; suy giảm nghiêm trọng các chức năng mọi cơ quan. Phần lớn có thể cắt nghĩa bằng rối loạn vi tuần hoàn ở các cơ quan, các mô trong toàn cơ thể.

Tiên lượng sốc phụ thuộc vào loại sốc, quá trình diễn biến, mức độ sốc, biểu hiện bằng mức độ rối loạn vi tuần hoàn.

### **TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày khái quát cấu trúc và chức năng chủ yếu của hệ vi tuần hoàn?
2. Trình bày khái quát các rối loạn cơ bản vi tuần hoàn?
3. Cơ chế kết tụ tế bào máu khi rối loạn hoạt động vi tuần hoàn?
4. Nêu các kiểu kết tụ tế bào máu thường gặp trong rối loạn vi tuần hoàn?
5. Cơ chế gây rối loạn tính thấm thành mạch và quanh mạch trong rối loạn vi tuần hoàn?
6. Hãy kể các rối loạn vi tuần hoàn cục bộ?
7. Trình bày cơ chế và hậu quả gây thiếu máu tại chỗ, huyết khối trong rối loạn vi tuần hoàn?
8. Hãy kể các hội chứng lớn thường gặp trong rối loạn vi tuần hoàn toàn thân?
9. Phân tích bệnh sinh của hội chứng bùn máu trong rối loạn vi tuần hoàn?
10. Phân tích bệnh sinh của hội chứng đông máu lan toả trong rối loạn vi tuần hoàn?

# SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH VIÊM

## MỤC TIÊU

1. Trình bày cơ chế, biểu hiện của rối loạn vận mạch tại ổ viêm.
2. Phân tích hậu quả của phản ứng tuần hoàn trong viêm.
3. Trình bày cơ chế và vai trò của phản ứng tế bào trong viêm.
4. Phân tích mối quan hệ giữa phản ứng viêm và cơ thể.

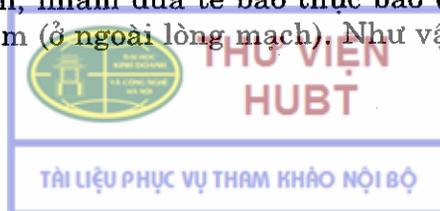
## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. Khái niệm

Viêm là quá trình bệnh lý rất phổ biến, vì có vô số yếu tố cụ thể có thể gây viêm; và bất cứ cơ quan và mô nào cũng có thể bị viêm. Do vậy, y học biết tới viêm rất sớm: khái niệm về viêm có từ trước Công nguyên và thay đổi theo sự tiến bộ của y học.

Cách đây hơn 2000 năm, Celcius đã đặt một mốc quan trọng khi ông tổng kết viêm có 4 biểu hiện: sưng, nóng, đỏ, đau. Từ đó, y học thấy viêm không phải là một bệnh cụ thể mà là một quá trình bệnh lý, gặp ở nhiều bệnh khác nhau. Tuy nhiên, đó chỉ là các biểu hiện bên ngoài, mang tính hình thái của viêm. Galen bổ sung thêm một tính chất mới: viêm gây rối loạn chức năng. Dẫu sao, sự mô tả như trên khiến người ta chỉ nhìn ra mặt có hại của viêm. Với sự xuất hiện của kính hiển vi, cuối thế kỷ 19, Metchnikov phát hiện hiện tượng thực bào trong viêm, giúp ta thấy viêm còn là một phản ứng bảo vệ cơ thể; đồng thời Conheim mô tả các rối loạn vận mạch trong viêm. Từ đó, Y học mới hiểu bản chất của viêm.

Chung nhất, có thể nói viêm là phản ứng mang tính bảo vệ của cơ thể, biểu hiện bằng sự thực bào có tác dụng loại trừ tác nhân gây viêm, tăng sinh tế bào sửa chữa tổn thương... Khi động vật tiến hóa đến giai đoạn xuất hiện hệ tuần hoàn kín thì viêm bao giờ cũng kèm theo thay đổi vận mạch, với sự tham gia của thần kinh, nhằm đưa tế bào thực bào (có mặt trong lòng mạch) tập trung vào vị trí viêm (ở ngoài lòng mạch). Như vậy, viêm vừa là một phản



ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan... có thể ở mức độ rất nặng nề, nguy hiểm.

## **1.2. Nguyên nhân gây viêm: Có thể xếp thành hai nhóm lớn.**

### **1.2.1. Nguyên nhân bên ngoài**

- Cơ học: từ sây sát nhẹ tới chấn thương nặng... gây phá hủy tế bào và mô, làm phóng thích ra những chất gây viêm nội sinh.
- Vật lý: nhiệt độ quá cao hay quá thấp làm thoái hóa protid tế bào gây tổn thương enzym; tia xạ (UV, tia X) do tạo ra các gốc oxy tự do gây phá hủy một số enzym oxy hóa, còn gây tổn thương DNA.
- Hóa học: các acid, kiềm mạnh, các chất hóa học khác (thuốc trừ sâu, các độc tố...) gây hủy hoại tế bào hoặc phong bế các hệ enzym chủ yếu.
- Sinh học: là nguyên nhân phổ biến nhất gồm virus, vi khuẩn, ký sinh trùng đơn bào, đa bào hay nấm...

### **1.2.2. Nguyên nhân bên trong**

Như thiếu oxy tại chỗ, hoại tử mô, xuất huyết, rối loạn thần kinh dinh dưỡng (tắc mạch). Ngoài ra, viêm có thể bị gây ra do phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể (như khi viêm cầu thận, viêm trong hiện tượng Arthus).

## **1.3. Phân loại viêm**

Có nhiều cách phân loại, mỗi cách đưa lại một lợi ích riêng.

- Theo nguyên nhân: viêm nhiễm khuẩn và viêm vô khuẩn.
- Theo vị trí: viêm nông, viêm sâu (bên ngoài và bên trong).
- Theo dịch rỉ viêm: viêm thanh dịch, viêm tơ huyết, viêm mủ... tùy theo dịch viêm
- Theo diễn biến: viêm cấp và viêm mạn.

Cấp, khi thời gian diễn biến ngắn (vài phút - vài ngày) và có đặc điểm tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương và xuất ngoại nhiều bạch cầu đa nhân trung tính;

Mạn, nếu diễn biến vài ngày - tháng (hoặc năm), và biểu hiện về mô học là sự xâm nhập của lympho bào và đại thực bào, và mức tổn thương ngang mức sửa chữa (với sự tăng sinh của mạch máu và mô xơ).

- Theo tính chất: viêm đặc hiệu và không đặc hiệu. Viêm đặc hiệu do hậu quả xấu của phản ứng miễn dịch; còn lại, là viêm không đặc hiệu. Tuy nhiên, hai loại này chỉ khác nhau về cơ chế gây viêm mà không khác nhau về bản chất.



## 2. NHỮNG BIẾN ĐỔI CHỦ YẾU TRONG VIÊM

Tại ổ viêm, có ba biến đổi chủ yếu sau đây: Rối loạn tuần hoàn ; Rối loạn chuyển hóa; Tổn thương mô và tăng sinh tế bào. Sự phân chia như vậy có tính chất nhân tạo để dễ hiểu; trên thực tế chúng đan xen và liên quan chặt chẽ với nhau.

Nếu ổ viêm đủ lớn, còn có những biến đổi trong toàn cơ thể; do:

- Các yếu tố từ ổ viêm vào máu: chất gây sốt, sản phẩm acid...;
- Toàn thân phản ứng đối với viêm: tăng số bạch cầu, tăng miễn dịch...

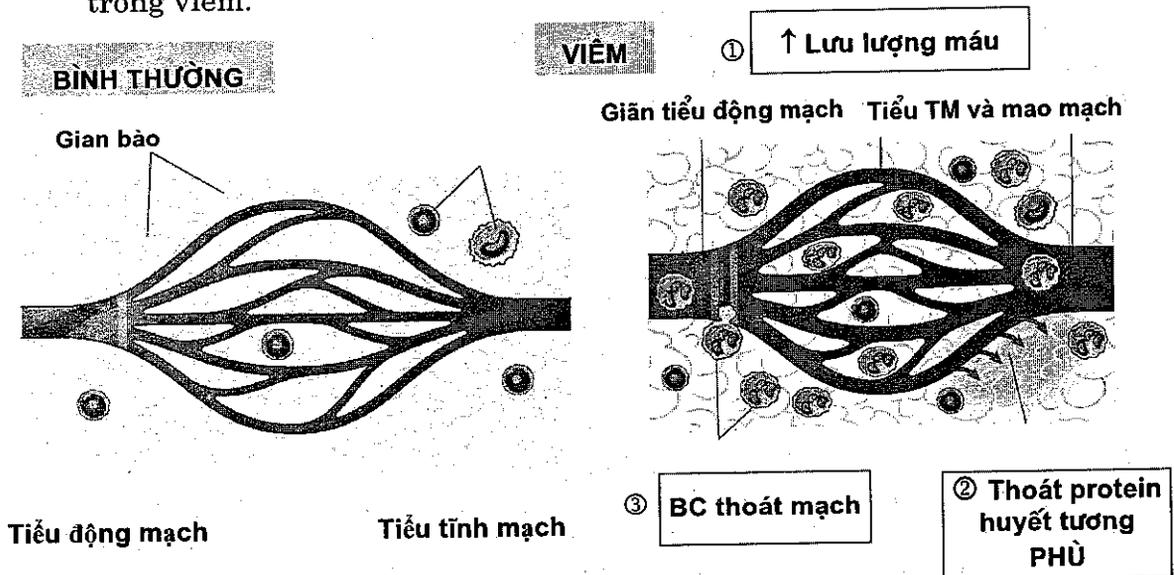
### 2.1. Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm

Thường sớm, dễ thấy nhất; xảy ra ngay khi yếu tố gây viêm tác động lên cơ thể. Conheim đã mô tả hiện tượng này khi ông gây viêm thực nghiệm trên mạc treo ruột ếch, hoặc màng chân ếch. Theo ông, có thể nhìn thấy 4 hiện tượng sau đây của rối loạn tuần hoàn: Rối loạn vận mạch; Tạo dịch rỉ viêm; Bạch cầu xuyên mạch; Hiện tượng thực bào.

#### 2.1.1. Rối loạn vận mạch

Ngay khi yếu tố gây viêm tác động, tại chỗ lần lượt có các hiện tượng:

- Co mạch: xảy ra rất sớm và rất ngắn, có tính phản xạ, do thân kinh co mạch hưng phấn làm các tiểu động mạch co lại. Hiện tượng này chỉ kịp quan sát khi gây viêm thực nghiệm. Về lâm sàng, nó ít ý nghĩa, nhưng về sinh học nếu không có nó thì không có chuỗi phản ứng dây chuyền tiếp theo: dẫn tiểu động mạch, tạo sự sung huyết động mạch: rất quan trọng trong viêm.



Hình 12.1. Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm

- **Sung huyết động mạch:** xảy ra ngay sau cơ mạch, thoát đầu do cơ chế thần kinh và sau đó được duy trì và phát triển bằng cơ chế thể dịch. Đó là sự giải phóng các enzym từ lysosom của tế bào chết, các hóa chất trung gian có hoạt tính từ tế bào mast và bạch cầu (histamin, bradykinin, prostaglandin, leucotrien ...); hay các sản phẩm hoạt động thực bào của bạch cầu (protease, ion  $H^+$ ,  $K^+$ ...); các cytokin: yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor: TNF), interleukin 1 (IL-1), yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (platelet activating factor: PAF)... Đặc biệt là sự có mặt của nitric oxyd (NO) do NO synthetase của các tế bào viêm (nhất là tế bào nội mô thành mạch) bị hoạt hóa, sinh ra. Ở giai đoạn này, động mạch vi tuần hoàn giãn rộng, tăng cả lưu lượng lẫn áp lực máu, các mao mạch nghỉ trở lại hoạt động, chứa đầy máu. Ở viêm được tưới một lượng lớn máu giàu oxy rất phù hợp với yêu cầu năng lượng của các tế bào thực bào và sự chuyển hóa ái khí của chúng.

Biểu hiện bên ngoài của sung huyết động mạch có thể quan sát bằng mắt thường: màu đỏ tươi, sự căng phồng (phù cứng do áp lực thủy tĩnh), đau nhức và nóng. Sung huyết động mạch tạo điều kiện cho thực bào và chỉ mất đi khi kết thúc quá trình thực bào.

Mặt khác, quá trình thực bào duy trì sự sung huyết động mạch tại ổ viêm và cường độ thực bào thể hiện bằng mức độ sung huyết. Do vậy, tùy trường hợp viêm mà sung huyết động mạch có thể kéo dài nhiều giờ, nhiều ngày hay nhiều tuần, gây đau đớn, nhức nhối và sốt - có khi tới mức cần được thầy thuốc xử lý. Nhờ sung huyết động mạch, bạch cầu được cung cấp oxy và glucose để tạo ra năng lượng (ATP) chỉ dùng cho quá trình thoát mạch, di chuyển và thực bào; do vậy nhiệt độ tại ổ viêm tăng lên.

Các tác nhân dẫn mạch tích lại làm tăng thấm mạch, thoát huyết tương khiến bổ thể, kháng thể, fibrinogen và bạch cầu dễ dàng ra khỏi lòng mạch. Song tình trạng thoát nhiều huyết tương, máu đặc quánh cộng với hiện tượng bạch cầu bám mạch và phồng to của tế bào nội mạc làm dòng máu chuyển dịch khó khăn góp phần dẫn đến sung huyết tĩnh mạch. Nhờ chuyển hóa ái khí pH tại ổ viêm chưa giảm, rất thuận lợi cho thực bào.

- **Sung huyết tĩnh mạch:**

Khi đã thanh toán về cơ bản các đối tượng thực bào, quá trình thực bào bắt đầu yếu đi đưa đến giảm sung huyết động mạch, chuyển dần sang sung huyết tĩnh mạch. Lúc này các mao tĩnh mạch giãn rộng, máu chảy chậm khiến "trục tế bào" từ trung tâm dòng chảy nhòa với lớp huyết tương bao quanh. Muộn hơn, dòng máu có lúc chảy ngược (hiện tượng đong đưa). Cơ chế là thần kinh vận mạch bị tê liệt, các chất gây dẫn mạch ứ lại nhiều hơn tại ổ viêm. Trên lâm sàng, thầy thuốc xác định sung huyết tĩnh mạch bằng các dấu hiệu bên ngoài: ổ viêm bớt nóng, từ màu đỏ tươi của thời kỳ sung huyết động mạch chuyển sang màu tím sẫm, phù chủ yếu do tăng thấm nên độ căng giảm; cảm giác đau giảm, chuyển sang đau âm ỉ chủ yếu do hóa chất trung gian và ion

$K^+$ ,  $H^+$  tích lại. Vai trò sinh lý của sung huyết tĩnh mạch là dọn sạch ổ viêm, chuẩn bị cho quá trình sửa chữa và cô lập ổ viêm, ngăn cản sự lan rộng của tác nhân gây bệnh.

- Ứ máu:

Sau sung huyết tĩnh mạch là giai đoạn ứ máu mà cơ chế là do:

- + Thân kinh vận mạch của huyết quản bị tê liệt, tác dụng của những chất dẫn mạch như NO, histamin, prostaglandin (PG), leucotrien (LT)... làm tăng tính thấm đến mức máu quán đặc. Độ nhớt máu tăng rất cao, tạo ma sát lớn.
- + Bạch cầu bám vào thành mạch, cản trở lưu thông máu.
- + Tế bào nội mô hoạt hóa và phì đại, xuất hiện nhiều phân tử bám dính làm cho sự vận chuyển máu khó khăn.
- + Nước tràn vào mô kẽ, gây phù, chèn ép vào thành mạch.
- + Hình thành huyết khối gây tắc mạch (do PAF làm vón tụ tiểu cầu).

Hiện tượng ứ máu có vai trò cô lập ổ viêm, khiến yếu tố gây bệnh không thể lan rộng, đồng thời tăng cường quá trình sửa chữa.

### **2.1.2. Hình thành dịch viêm**

Dịch viêm là các sản phẩm xuất tiết tại ổ viêm xuất hiện ngay từ khi sung huyết động mạch. Dịch bao gồm nước, các thành phần hữu hình và thành phần hòa tan. Trong đó đáng chú ý nhất là protein và các chất có hoạt tính sinh lý.

*a. Cơ chế hình thành dịch viêm: Do 3 yếu tố chính:*

- Do tăng áp lực thủy tĩnh trong các mạch máu tại ổ viêm, có vai trò chủ yếu ở giai đoạn sung huyết động mạch, khiến ổ viêm phù nhưng dịch chưa nhiều protein.
- Do tăng tính thấm mạch: các chất có hoạt tính như ion  $H^+$ , NO, histamin, PG, TNF...v.v.. tác động vào thành mạch làm dãn các khe giữa các tế bào nội mô thành mạch, làm tăng thấm mạch, gây thoát protein (và cả các thành phần hữu hình). Có vai trò rất lớn ở giai đoạn sung huyết tĩnh mạch và làm cho dịch rỉ viêm giàu protein.
- Do tăng áp lực thẩm thấu trong ổ viêm, hậu quả của sự tích lại các ion và các chất phân tử nhỏ. Có vai trò gây phù rất quan trọng trong giai đoạn ứ máu.

*b. Thành phần và tính chất dịch viêm*

Tùy theo nguyên nhân gây viêm và giai đoạn viêm mà tính chất, màu sắc và thành phần dịch rỉ viêm có khác nhau. Dịch rỉ viêm (dịch tiết) khác dịch thấm bởi nồng độ protein cao, giàu các thành phần hữu hình, đồng thời tăng lượng acid lactic, ceton, do đó pH của dịch giảm.



Nói chung, dịch rỉ gồm hai thành phần chủ yếu:

\* Các thành phần bình thường từ máu thoát ra như nước, muối, protein huyết tương, các thành phần hữu hình của máu tích lại ổ viêm. Protein thoát ra ngoài theo trình tự từ phân tử nhỏ đến lớn qua quá trình phát triển của viêm: ban đầu là albumin; sau đến globulin, gồm kháng thể có tác dụng cùng thực bào chống lại tác nhân gây viêm; và cuối cùng là fibrinogen (giúp làm đông dịch rỉ viêm và tạo hàng rào bảo vệ để viêm không lan rộng: ở giai đoạn ứ máu).

Thành phần hữu hình gồm hồng cầu, tiểu cầu và chủ yếu là bạch cầu. Tùy theo tính chất và giai đoạn của viêm mà số lượng và các loại bạch cầu thoát ra ngoài mô cũng khác nhau. Viêm tơ huyết thì chủ yếu là tế bào lympho và mono, trái lại viêm mủ thì lại có rất nhiều bạch cầu đa nhân trung tính. Các bạch cầu này phần lớn là chết (sau khi thực bào và do các sản phẩm độc của yếu tố gây bệnh tiết ra). Khi chết chúng lại giải phóng thêm các enzym gây hủy hoại mô xung quanh đồng thời giúp tiêu hủy các thành phần hoại tử để dòng máu dễ đưa ra khỏi ổ viêm. Do những thành phần trên mà đậm độ protein trong dịch rỉ viêm rất cao (trên 25g/l). Tùy theo thành phần trong dịch rỉ viêm mà người ta phân biệt dịch thanh huyết, trong suốt, hơi vàng không có hoặc rất ít thành phần hữu hình (tương tự như huyết thanh), dịch tơ huyết cũng trong, nhưng vàng hơn do có cả fibrinogen (tương tự như huyết tương); dịch giả màng do fibrinogen đông lại thành màng; dịch máu khi có nhiều hồng cầu; và dịch mủ khi nhiều xác bạch cầu; hoặc hỗn hợp như dịch tơ mủ.

\* Thành phần thứ hai bao gồm các chất mới được hình thành do rối loạn chuyển hóa và tổn thương mô, có thể kể:

Các hóa chất trung gian như histamin, serotonin, acetylcholin;

Các kinin huyết tương, là các protein có khối lượng phân tử nhỏ từ 8 - 12 acid amin do rối loạn tiêu protein (do các enzym và do hậu quả của đông máu). Chúng có tác dụng dẫn mạch, gây đau, chất điển hình thường gặp là bradykinin;

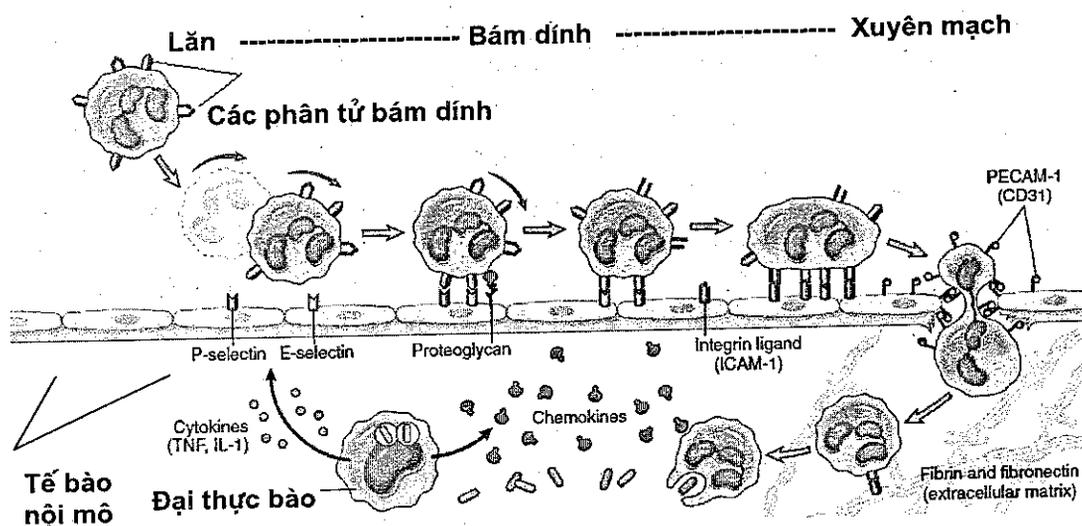
Các chất chiết từ dịch rỉ có hoạt tính sinh lý như leucotaxin làm tăng thấm mạch và hóa ứng động bạch cầu (nay biết đó là C5a của bổ thể, PAF của đại thực bào); leucotrien, sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic; các cytokin IL -1, -6 và -8 từ đại thực bào và tế bào nội mô hoạt hóa. Chất gây sốt, gồm IL-1, PG và TNF;

Các acid nhân: trong viêm các acid nhân và dẫn xuất của chúng tăng rõ rệt. Các chất này đều làm tăng thấm mạch, gây hóa ứng động bạch cầu, kích thích xuyên mạch của bạch cầu, kích thích sản xuất bạch cầu, tái tạo mô, tăng sinh kháng thể. Lợi dụng tính chất này người ta dùng acid nhân để điều trị lao phổi nhất là lao hang;

Các enzym: do hủy hoại tế bào, nên tại ổ viêm có nhiều enzym thuộc nhóm hydrolase (như ở phân bạch cầu thực bào), ngoài ra còn có hyaluronidase

có tác dụng hủy acid hyaluronic là thành phần cơ bản của thành mạch làm tăng thấm mạch;

Dịch rỉ viêm có tính chất bảo vệ, nhưng nếu lượng quá nhiều sẽ gây chèn ép mô xung quanh gây đau nhức, hoặc hạn chế hoạt động của các cơ quan, như khi có tràn dịch màng tim, màng phổi.



Hình 12.2. Hiện tượng bạch cầu xuyên mạch

### 2.1.3. Bạch cầu xuyên mạch

Khi tính thấm thành mạch tăng, có sự thoát mạch, máu chảy chậm, lúc đó bạch cầu rời khỏi dòng trực, dạt tới bề mặt nội mô thành mạch. Tại đây chúng lăn theo vách mạch (hiện tượng lăn), bám dính và xuyên mạch. Để quá trình này xảy ra cần có sự tham gia của các thụ thể trên bề mặt bạch cầu, các chất hóa ứng động và các phân tử dính trên bạch cầu và trên tế bào nội mô.

Hiện tượng di chuyển bạch cầu bao gồm việc bạch cầu thay đổi hình thái, hình thành chân giả theo hướng đi. Cơ chế: các thụ thể rất phong phú trên mặt bạch cầu (từ 50 đến 50.000 thụ thể/tế bào) để nhận biết các chất hóa ứng động từ ngoài tới hay có tại chỗ (như các thành phần của vi khuẩn bị dung giải thường là các peptid có tận cùng N (formyl-methionin), sản phẩm hoạt hóa bổ thể (C5a), các chất mới hình thành (PAF, LTB4), các chất tiết tế bào (gọi chung là chemokin, trong đó có IL-8). Sự liên kết tương ứng giữa chúng sẽ tạo ra tín hiệu khởi đầu cho sự tổng hợp những phân tử dính (adhesion) trên mặt bạch cầu và cho sự hình thành chân giả theo hướng đi. Để bạch cầu tới được ổ viêm còn cần có vai trò của đại thực bào. Dưới tác dụng của yếu tố gây viêm (như LPS của vi khuẩn) và các chất hóa ứng động nói trên, đại thực bào được hoạt hóa, tiết ra TNF, IL-1 và IL-6 làm cho nguyên bào xơ và tế bào nội mô

cũng tiết ra TNF, IL-1 và thêm IL-8, MCP (monocyte chemoattractan protein) gây hóa ứng động mạnh hơn và xa hơn, kéo đại thực bào, bạch cầu trung tính tới những mạch quanh ổ viêm. Tại đây các mạch đã bị dẫn bởi tác dụng của các chất gây dẫn mạch mới hình thành và phóng thích từ màng tế bào như PG, LT và sản phẩm chuyển hóa khác như NO... Mặt khác do tác dụng của các cytokin như TNF, IL-1, IL-8, các tế bào nội mạc hoạt hóa, tăng biểu lộ những phân tử dính tương ứng với cái có trên mặt bạch cầu. Chính nhờ những phân tử dính tương ứng này mà bạch cầu bám được vào thành mạch, di chuyển bằng chân giả, xuyên qua vách mạch và tiến tới ổ viêm.

Sau khi lách qua chỗ nối giữa các tế bào nội mạc, bạch cầu có thể xuyên qua màng cơ bản nhờ tiết enzym collagenase.

Tùy thuộc vào bản chất tác nhân gây viêm, giai đoạn viêm, mà loại bạch cầu tới ổ viêm có khác nhau. Ở hầu hết các viêm cấp, giai đoạn đầu chủ yếu là bạch cầu trung tính (6 - 24 giờ đầu) tiếp theo là đơn nhân (24 - 48 giờ sau đó) cuối cùng là lympho bào. Viêm dị ứng thì lúc đầu cùng với bạch cầu trung tính còn có bạch cầu ái toan.

#### **2.1.4. Bạch cầu thực bào**

Là hiện tượng bạch cầu bắt giữ và tiêu hóa đối tượng. Như trên đã nói, bạch cầu tập trung đến ổ viêm, tiếp cận với đối tượng thực bào. Hiện tượng thực bào sẽ hiệu quả hơn nhờ chúng có các thụ thể với C3b và Fc (C3bR, FcR), còn đối tượng thì được phủ C3b và Ig (gọi chung là opsonin). Việc gắn với những hợp phân opsonin này sẽ mở màn cho quá trình thực bào. Những chân giả vươn tới và bọc quanh đối tượng thực bào, hình thành túi thực bào (phagosom). Sau đó lysosom tiến tới hòa màng với túi này để tạo ra phagolysosom, giải phóng vào đó các chất trong lysosom để tiêu hủy đối tượng. Khi đó, dưới kính hiển vi bạch cầu mất hạt (lysosom) và vi sinh vật bị hủy.

Có hai cơ chế chính giúp tiêu diệt yếu tố gây viêm: cơ chế không phụ thuộc oxy và cơ chế phụ thuộc oxy.

- Cơ chế không phụ thuộc oxy nhờ hoạt động của các enzym trong lysosom như hydrolase acid. Chúng phân hủy yếu tố gây viêm và cũng có thể cả tế bào thực bào khi enzym này thoát ra khỏi hốc thực bào. Những hạt trung tính trong tiểu thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính) có chứa lysozym, lactoferrin, BPI (bacterial permeability increasing protein) có tác dụng đục thủng màng vi khuẩn, tế bào lạ... phá hủy chúng tương tự như phức hợp tấn công màng (C5 - C9) của bổ thể. Trên thực tế đời sống bạch cầu ngăn lại khi chúng hoạt động thực bào. Nếu số bạch cầu trong máu tăng lên khi cơ thể mang ổ viêm là do sự sản xuất bù đắp vượt mức bị hủy.
- Cơ chế phụ thuộc oxy: quá trình thực bào thường có kèm theo sự bùng nổ oxy hóa do hoạt động của 3 hệ thống enzym chính:



NADPH oxydase: khử  $O_2$  (phân tử) thành  $O_2^-$  (nguyên tử, rất độc);

Myeloperoxydase: với sự có mặt của  $Cl^-$ , chuyển  $H_2O_2$  thành  $HOCl$ . Các gốc oxy tự do này là chất oxy hóa, đặc biệt  $HOCl$  là chất oxy hóa mạnh có tác dụng diệt vi khuẩn hiệu quả.

NO synthetase: từ arginin và  $O_2$  tạo ra NO giúp chống yếu tố gây viêm thông qua việc làm hủy hoại protein, acid nhân ... của vi khuẩn.

Các enzym oxydase chỉ có trong hốc thực bào do vậy chúng có tác dụng diệt các vi sinh vật ngoại bào, còn NO synthetase thì ở ngay trong bào tương của mọi tế bào có nhân (có, hay không có thẩm quyền miễn dịch) giúp mọi tế bào chống lại đối tượng thực bào là vi sinh vật nội bào.

Đối tượng thực bào bị thực bào nói tới ở đây là tất cả vi sinh vật và các mảnh tế bào bị phân hủy tại ổ viêm. Khi bị thực bào, nghĩa là khi đối tượng đã lọt vào hốc thực bào thì có thể xảy ra 5 khả năng:

- + Nó bị tiêu đi nhờ các cơ chế trên; gặp trong tuyệt đa số trường hợp.
- + Nó không bị tiêu hủy mà tồn tại lâu trong tế bào (như bụi than trong thực bào ở phổi (gây bệnh bụi than), chất hemosiderin ở gan trong bệnh xơ gan nhiễm sắt.
- + Nó có thể bị nhả ra mà tế bào thực bào không chết.
- + Nó không bị tiêu hủy mà có thể theo thực bào đi nơi khác gây những ổ viêm mới (như trong bệnh lao mạn tính).
- + Nó làm chết thực bào như vi khuẩn lao hay liên cầu khuẩn.

Trong quá trình thực bào, môi trường thực bào cũng ảnh hưởng đến thực bào. Có yếu tố làm tăng thực bào, có yếu tố ức chế thực bào. Sau đây là một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng thực bào.

Yếu tố tăng cường	Yếu tố ức chế
- Nhiệt độ 37 - 39°C	- Nhiệt độ 40°C trở lên
- pH trung tính (khi sung huyết động mạch)	- pH 6,6 (sung huyết tĩnh mạch)
- Huyết tương có bổ thể, Ig (opsonin)	- Tia phóng xạ mạnh
- Các ion $Ca^{++}$ , $Na^+$	- Chất nhày dạ dày
- Cafein ...	- Thuốc ngủ, thuốc mê, corticoid v.v...

## 2.2. Rối loạn chuyển hóa trong ổ viêm

Tại ổ viêm có tăng quá trình oxy hóa, nhưng sự sung huyết động mạch vẫn chưa đáp ứng kịp. Do vậy, pH giảm dần và sẽ giảm thật sự khi bắt đầu chuyển sang sung huyết tĩnh mạch, từ đó kéo theo những rối loạn chuyển hóa của glucid, lipid và protid.



### **2.2.1. Rối loạn chuyển hóa glucid**

Glucid là nguồn năng lượng chủ yếu để thực hiện phản ứng viêm, trong đó quá trình thực bào tiêu thụ rất lớn. Thực nghiệm cho thấy khi tiêm các chất ức chế chuyển hóa glucid (acid mono-iodo-acetic) thì cường độ viêm giảm hẳn. Ở giai đoạn sung huyết động mạch, sự chuyển hóa glucid chủ yếu là ái khí, tạo ra  $CO_2$ , nhưng sẽ được dòng máu mang đi. Muộn hơn, bắt đầu có chuyển hóa yếm khí, tạo ra acid lactic tích lại trong ổ viêm vì sự giao lưu của ổ viêm với cơ thể đã bị hạn chế, do vậy pH giảm dần từ rìa vào trung tâm ổ viêm. Khi viêm nặng tình trạng nhiễm toan có thể lan ra toàn cơ thể. Thêm vào đó khi viêm thường có sốt và đó là nguyên nhân làm tăng chuyển hóa toàn thân, tăng sử dụng glucose càng làm xuất hiện nhiễm acid máu.

### **2.2.2. Rối loạn chuyển hóa lipid**

Chuyển hóa yếm khí glucid kéo theo rối loạn chuyển hóa lipid. Tại ổ viêm lượng acid béo, lipid và thể cetonc đều tăng cao. Nguyên nhân tăng giáng hóa lipid ngoài hậu quả của rối loạn chuyển hóa glucid còn do các enzym chuyển hóa lipid từ tế bào viêm và từ các vi khuẩn phóng thích ra. Tại nơi viêm, dưới tác dụng của yếu tố gây viêm còn thấy màng tế bào của các tế bào ổ viêm có sự chuyển hóa acid arachidonic thành PG và LT - những chất này gây dẫn mạch mạnh, gây sốt. Điều này góp phần làm rối loạn vận mạch và rối loạn chuyển hóa càng nặng.

### **2.2.3. Rối loạn chuyển hóa protid**

Chuyển hóa protid tăng do hoạt tính cao của các enzym protease và của TNF, song cũng không được hoàn toàn. Các chất chuyển hóa dở dang như albumose, polypeptid và acid amin tăng lên và tích lại (một số acid amin sinh đường góp phần tạo năng lượng và thay thế một phần nhu cầu glucid) làm tăng áp lực thẩm thấu.

## **2.3. Tổn thương mô**

Tại ổ viêm thường thấy có hai loại tổn thương: Tổn thương tiên phát do nguyên nhân gây viêm tạo ra; phải có tổn thương tiên phát tại chỗ thì mới phát triển thành ổ viêm và tổn thương thứ phát do những rối loạn tại ổ viêm gây nên.

- Tổn thương tiên phát: tùy theo cường độ của nguyên nhân viêm mà tổn thương có thể rất nhỏ (kim châm, trầy xước...) hoặc rất lớn (dập nát do chấn thương, nhiễm khuẩn độc lực cao...) gây hoại tử tế bào ít hay nhiều.
- Tổn thương thứ phát: rất quan trọng vì nó phụ thuộc không những vào cường độ của nguyên nhân mà còn vào mức độ phản ứng của cơ thể. Phản

ứng của mạch máu, các tế bào thực bào, của sự hình thành dịch rỉ viêm... tuy có tác dụng khu trú và loại trừ yếu tố gây bệnh, song chính những phản ứng bảo vệ này, tùy mức độ, lại gây ra ứ máu, tạo ra nhiều chất có khả năng làm thiếu dưỡng, tổn thương và hoại tử tế bào.

## 2.4. Tăng sinh tế bào - Quá trình lành vết thương

Viêm bắt đầu bằng tổn thương tế bào và kết thúc bằng quá trình phân triển tái tạo. Ngay trong giai đoạn đầu đã có tăng sinh tế bào (bạch cầu đa nhân trung tính, rồi đơn nhân và lympho bào). Về cuối, sự tăng sinh vượt mức hoại tử khiến ổ viêm được sửa chữa. Các tế bào nhu mô của cơ quan viêm có thể được tái sinh đầy đủ khiến cấu trúc và chức năng cơ quan vẫn được phục hồi; nếu không được như vậy thì một phần nhu mô bị thay thế bằng mô xơ (sẹo). Nguyên bào xơ (fibroblast) giữ một vai trò chủ yếu trong quá trình hàn gắn vết thương. Chúng rất nhạy cảm với các cytokin IL-4, TNF, các yếu tố sinh trưởng (TGF- $\beta$ , PDGF ...), với C5a và LTB<sub>4</sub>. Trên bề mặt chúng có những thụ thể tiếp nhận các protein khung đỡ (collagen I, II, III, fibronectin, tropoelastin, elastin). Các yếu tố trên điều hòa sự phân triển nguyên bào xơ và bài tiết các protein khung đỡ. Quá trình lành do tạo mô xơ là một quá trình động vừa tạo protein khung đỡ mới vừa dọn sạch cái cũ hư hại để tạo ra một hình thể gần như khi chưa bị viêm. Sự tân tạo các mạch máu là do các tế bào nội mạc mạch gần đó được kích thích bởi yếu tố sinh trưởng, chúng phân triển và tiến sâu vào mô sẹo đang hình thành mà nuôi dưỡng chúng.

Mô xơ và các mạch máu mới là cơ sở hình thành mô sẹo thay thế cho nhu mô tổn thương, làm lành vết thương. Quá trình lành tổn thương có toàn vẹn hay không còn tùy thuộc vào nhiều yếu tố: cơ quan bị viêm, mức độ hoại tử, thời gian viêm, và hoạt lực của yếu tố gây viêm ...

## 3. QUAN HỆ GIỮA PHẢN ỨNG VIÊM VÀ CƠ THỂ

Đó là sự ảnh hưởng hai chiều: toàn thân có ảnh hưởng tới ổ viêm và ngược lại ổ viêm cũng ảnh hưởng tới toàn thân.

### 3.1. Ảnh hưởng của cơ thể đối với ổ viêm

#### 3.1.1. Ảnh hưởng của trạng thái thần kinh đối với phản ứng viêm

Trạng thái thần kinh có ảnh hưởng đến quá trình phát sinh, phát triển của viêm. Người hoặc động vật có thần kinh ở trạng thái ức chế thì phản ứng viêm yếu, như người già phản ứng viêm yếu hơn người trẻ, khi phong bế thần kinh, gây mê hoặc tiêm morphin... sẽ làm giảm rõ rệt phản ứng viêm. Trạng thái thần kinh còn ảnh hưởng rõ đến quá trình tiết dịch viêm và thực bào: nếu gây mê thì dịch rỉ viêm giảm rõ rệt. Thuốc ngủ làm giảm mức thực bào, còn cafein lại làm tăng v.v...



### 3.1.2. Ảnh hưởng của nội tiết đến phản ứng viêm

Các nội tiết tố có ảnh hưởng rõ rệt đến phản ứng viêm, nhất là nội tiết tuyến yên và thượng thận. Ảnh hưởng của nội tiết có hai mặt:

- Loại làm tăng phản ứng viêm: STH, aldosteron có tác dụng làm tăng thấm mạch.
- Loại làm giảm phản ứng viêm, trước hết là các hormon thượng thận (cortison, hydrocortison) có tác dụng ức chế tiết dịch rỉ viêm, ức chế thoát bạch cầu, ức chế thực bào, làm chậm quá trình thành sẹo. Chúng còn có tác dụng ổn định màng lysosom, do đó kìm hãm giải phóng protease, và các enzym tiêu khác tại ổ viêm.

### 3.2. Phản ứng viêm ảnh hưởng đến toàn cơ thể

Phản ứng viêm gây nhiều ảnh hưởng cho cơ thể. Viêm nặng và cấp gây đau đớn, khiến bệnh nhân giảm ngon miệng và mất ngủ, ảnh hưởng xấu tới toàn trạng. Viêm làm giảm chức năng cơ quan bị viêm, qua đó ảnh hưởng toàn thân (thiếu oxy toàn thân khi viêm phổi, viêm tim); giảm chức năng chống độc khi viêm gan, ứ chất đào thải khi viêm thận...).

Các sản phẩm của ổ viêm giải phóng vào máu gây những biến đổi toàn thân: tăng bạch cầu, sốt, tăng đáp ứng miễn dịch, tăng lắng máu ...

Một số sản phẩm giải phóng từ ổ viêm vào máu có thể gây độc cho cơ thể, các acid (gây nhiễm toan), TNF (gây suy mòn, chán ăn, mệt mỏi).

### 3.3. Nguyên tắc xử trí ổ viêm

Sự xuất hiện kháng sinh giúp thầy thuốc xử trí hiệu quả các bệnh có viêm (do nhiễm khuẩn), ngoài ra còn nhiều biện pháp giúp tăng cường hay hạn chế phản ứng viêm. Tuy nhiên, nguyên tắc xử trí ổ viêm vẫn không đổi và vẫn đòi hỏi sự hiểu biết về viêm.

- Không làm giảm phản ứng viêm bằng corticoid, chườm lạnh, chất ức chế chuyển hóa glucid... nếu viêm không gây rối loạn nặng chức năng cơ quan (vì điều đó sẽ ảnh hưởng xấu tình trạng chung của bệnh nhân, gồm cả khả năng sống).
- Tạo điều kiện tốt cho ổ viêm tiến triển theo chiều hướng có lợi, hạn chế những mặt xấu của viêm (nhiễm toan, đau đớn ...), nếu cần, giúp cơ thể loại trừ các hậu quả đó.
- Điều trị nguyên nhân gây viêm hơn là điều trị triệu chứng viêm. Điều này hay được áp dụng nhất trong viêm do nhiễm khuẩn (dùng kháng sinh thích hợp về chủng loại, liều lượng và thời gian).

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy nêu những biến đổi chính tại ổ viêm?
2. Hãy kể các rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm?
3. Mô tả các biểu hiện lâm sàng và cơ chế sung huyết động mạch tại ổ viêm?
4. Mô tả các biểu hiện lâm sàng và cơ chế sung huyết tĩnh mạch và ứ trệ máu tại ổ viêm?
5. Nêu và phân tích các hậu quả tốt xấu của sung huyết động mạch?
6. Hãy nêu cơ chế hình thành dịch rỉ viêm?
7. Trình bày thành phần dịch rỉ viêm?
8. Hãy kể các giai đoạn thực bào của tế bào thực bào?
9. Trình bày phương thức tiêu diệt yếu tố gây viêm của thực bào?
10. Hãy trình bày số phận của các đối tượng bị thực bào?
11. Hãy trình bày mối liên quan giữa ổ viêm ảnh hưởng đến toàn thân và ngược lại?
12. Vì sao viêm là một phản ứng bảo vệ cơ thể?

## SINH LÝ BỆNH ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT - SỐT

### MỤC TIÊU

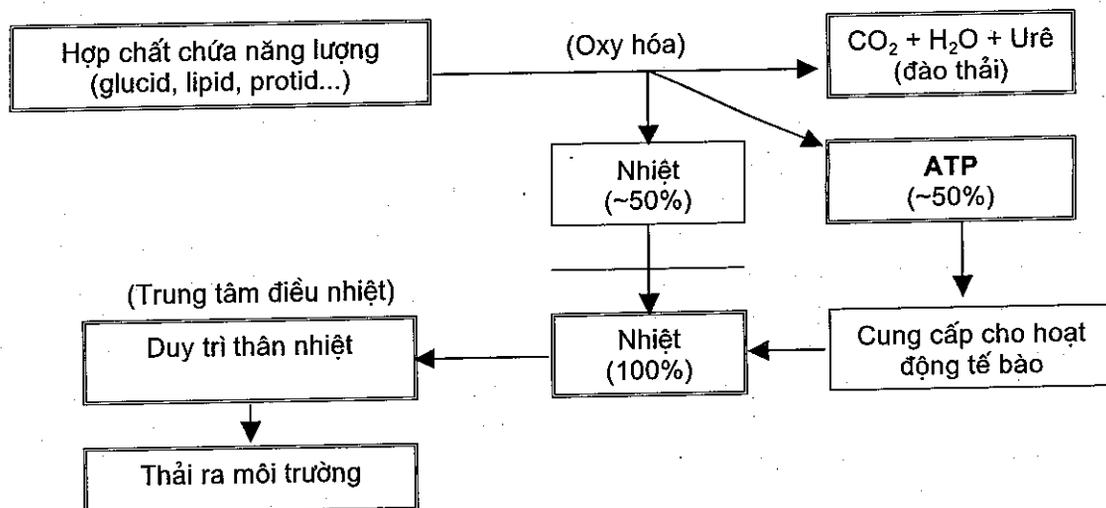
1. Trình bày nguyên nhân, biểu hiện của say nóng, say nắng, nhiễm lạnh.
2. Nêu định nghĩa sốt, yếu tố gây sốt.
3. Giải thích cơ chế tăng thân nhiệt trong sốt, các giai đoạn sốt.
4. Trình bày rối loạn chuyển hóa và chức năng các cơ quan trong sốt.
5. Nêu các ý nghĩa của sốt và nguyên tắc xử trí.

## 1. ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT

### 1.1. Biến nhiệt và ổn nhiệt

Động vật cấp thấp (cá, ếch, bò sát) có thân nhiệt thay đổi theo nhiệt độ môi trường, do vậy được xếp vào loại *biến nhiệt*. Trái lại, lớp chim và có vú có thân nhiệt ổn định nên được xếp vào lớp động vật *ổn nhiệt*. Thường thì thân nhiệt lớp có vú và chim cao hơn nhiệt độ môi trường nên trước đây còn gọi chúng là động vật “máu nóng”.

Dù là biến nhiệt hay ổn nhiệt, cơ thể động vật đều phải tạo ra năng lượng sinh học từ các chất giàu năng lượng (glucid, lipid, protid) bằng cách oxy hóa chúng để tạo thành năng lượng: khoảng 50% số năng lượng này được tích trữ dưới dạng ATP, số năng lượng còn lại biến thành nhiệt. Tuy nhiên, ATP sau khi được sử dụng cũng biến thành nhiệt (công năng biến thành nhiệt năng) thải ra môi trường. Chim và động vật có vú, nhờ có trung tâm điều hòa thân nhiệt nên thân nhiệt được duy trì ổn định, giúp cho các phản ứng sinh học trong cơ thể - do enzym xúc tác diễn ra thuận lợi.



## 1.2. Cơ chế duy trì ổn định thân nhiệt

### 1.2.1. Cơ chế

Cơ chế chung là sự cân bằng giữa quá trình tạo nhiệt (sinh nhiệt) và quá trình thải nhiệt (mất nhiệt). Một quá trình thay đổi sẽ làm cho quá trình thứ hai thay đổi theo. Nếu chúng tăng giảm cùng chiều và cân bằng thì thân nhiệt ổn định, bất kể sự thay đổi của mỗi quá trình là nguyên phát hay thứ phát.

### 1.2.2. Trung tâm điều hòa nhiệt

Nằm ở phía trước của vùng dưới đồi, gồm hai phần:

- Phần chỉ huy tạo nhiệt: khi bị kích thích thì làm tăng chuyển hóa và tạo nhiệt thông qua hệ giao cảm, tủy thượng thận và tuyến giáp.
- Phần chỉ huy thải nhiệt: khi bị kích thích thì làm tăng thải nhiệt thông qua hệ phó giao cảm, dẫn mạch da và tiết mồ hôi; khi bị tổn thương gây tăng thân nhiệt.

Như vậy, trung tâm điều hòa nhiệt chi phối cả hai quá trình, dựa đồng thời vào hai nguồn thông tin: (1) Nhiệt độ môi trường tác động lên bộ phận thụ cảm ở da (và ở trong sâu) truyền lên trung tâm; (2) Nhiệt độ dòng máu đi qua trung tâm.

### 1.2.3. Điểm đặt nhiệt (set point)

Người ta đưa ra khái niệm “điểm đặt nhiệt” khi so sánh trung tâm điều nhiệt của cơ thể với bộ phận điều nhiệt (rơ-le nhiệt) của các dụng cụ đốt nóng: có thể vận nấc của rơ-le để duy trì nhiệt độ cần thiết, ví dụ vận nấc để tủ ấm có nhiệt độ trong tủ luôn luôn 37°C. Trong sốt, điểm đặt nhiệt bị tác nhân gây sốt “vặn” cho tăng lên. Dù vậy, quá trình thải và tạo nhiệt vẫn cân bằng (cả hai đều tăng song hành).

### - Sản nhiệt (tạo nhiệt)

Sản nhiệt được thực hiện bằng biện pháp hóa học và tăng hay giảm phụ thuộc vào tình trạng cơ thể nghỉ hay hoạt động (gồm cả chống lạnh) và có những giới hạn nhất định. Dù trong trạng thái hoàn toàn nghỉ, cơ thể vẫn cần chi dùng năng lượng, do vậy vẫn có sự chuyển hóa các chất và vẫn sinh ra một lượng nhiệt tối thiểu (chuyển hóa cơ bản), 1400 hay 1500 Kcal/ngày (đối với một cơ thể nặng trung bình). Lúc này gan là cơ quan chủ yếu sinh nhiệt của cơ thể. Khi cần sử dụng năng lượng ở mức cao, cơ thể sẽ oxy hóa các chất ở cường độ tối đa (chủ yếu ở hệ cơ) do vậy cũng sinh ra lượng nhiệt tối đa (như trường hợp leo núi tốc độ hay trượt tuyết) có thể gấp 5 lần chuyển hóa cơ bản. Nói cách khác, mỗi cơ thể có một giới hạn tối thiểu và tối đa trong tạo nhiệt. Trong trạng thái không hoạt động cơ bắp, nếu cần tạo nhiệt khẩn cấp để bù đắp lượng nhiệt mất quá lớn thì nơi tạo nhiệt vẫn là cơ, với sự kích thích của thyroxin và noradrenalin và lúc này, sự oxy hóa các chất trực tiếp tạo ra nhiệt mà không qua khâu tích lũy vào ATP. Riêng ở trẻ nhỏ, thyroxin chưa có vai trò đáng kể trong tạo nhiệt mà chủ yếu là nor-adrenalin (trẻ không run khi nhiễm lạnh và sốt).

### - Thái nhiệt (mất nhiệt)

Cơ thể thải nhiệt bằng các biện pháp vật lý, gồm: truyền nhiệt, bức xạ nhiệt (khuếch tán nhiệt) và qua bốc hơi nước (bốc nhiệt).

- + Truyền nhiệt là sự trao đổi nhiệt giữa hai vật tiếp xúc nhau. Nhiệt từ vật có nhiệt độ cao sẽ được truyền sang vật có nhiệt độ thấp cho tới khi nhiệt độ hai bên ngang nhau. Biện pháp thải nhiệt bằng truyền nhiệt của cơ thể sẽ càng hiệu quả nếu các vật tiếp xúc (không khí, quần áo, vật dụng...) có nhiệt độ thấp so với thân nhiệt; nhờ vậy nhiệt không tích lũy trong cơ thể (đe dọa tăng thân nhiệt). Trường hợp các vật tiếp xúc có nhiệt độ quá thấp, lượng nhiệt của cơ thể thoát ra quá lớn (đe dọa giảm thân nhiệt) thì gọi là "mất nhiệt". Như vậy, khái niệm thải nhiệt hay mất nhiệt chỉ rất tương đối (sử dụng khi cơ thể "thừa" nhiệt hay "thiếu" nhiệt).
- + Bức xạ nhiệt là sự phát các tia nhiệt từ một vật ra môi trường xung quanh, không cần qua tiếp xúc, qua đó mà vật này mất bớt nhiệt. Nhiệt của mặt trời tải xuống trái đất dưới dạng tia nhiệt (cùng bản chất với ánh sáng, tia X...), chính là sự bức xạ nhiệt. Một vật phát ra số tia nhiệt nhiều hay ít tùy thuộc vào nhiệt độ và khối lượng của bản thân nó, đồng thời nó cũng nhận các tia nhiệt của các vật xung quanh. Cơ thể ta thải nhiệt (hoặc mất nhiệt) ở mức dương hay âm cũng tùy thuộc vào nhiệt độ các vật quanh ta (không tiếp xúc).

Như vậy, thải (mất) nhiệt do truyền và khuếch tán phụ thuộc vào nhiệt độ môi trường. Một cơ thể nghỉ trong môi trường 25°C thì hai biện pháp này chi phối khoảng 65% tổng số nhiệt thải ra hàng ngày.



- + Bốc hơi nước là biện pháp thải nhiệt qua da và niêm mạc đường hô hấp (mồ hôi, hơi thở) và chiếm khoảng 30% số nhiệt thải hàng ngày, nếu nhiệt độ môi trường 25-30°C (1g nước khi bốc hơi lấy khoảng 0,6 Kcal nhiệt). Do vậy, khi nhiệt độ môi trường xung quanh cao hơn nhiệt độ cơ thể thì thải nhiệt bằng phương thức bốc hơi nước trở thành chủ yếu, có thể chiếm tới 80 hay trên 90% tổng số nhiệt thải ra. Nếu độ ẩm không khí cao khiến mồ hôi tiết ra khó bốc hơi thì hiệu quả thải nhiệt sẽ giảm sút.

Cơ thể có khả năng điều chỉnh mức độ thải/mất nhiệt cho phù hợp với mức sản nhiệt. Tuy nhiên, cũng như sản nhiệt, thải nhiệt vẫn có ngưỡng tối đa và tối thiểu; do vậy vẫn có thể xảy ra sự mất cân bằng (tạm thời) giữa hai quá trình khiến thân nhiệt thay đổi ở người khỏe mạnh. Chẳng hạn, ở thời tiết lạnh -20°C, dù quần áo mỏng, thân nhiệt vận động viên trượt băng vẫn tạm thời vượt 37°C do ngưỡng thải nhiệt đã đạt trần mà vẫn không thải hết số nhiệt tạo ra do hoạt động cơ bắp. Trường hợp một cơ thể hoàn toàn nghỉ nhưng nhiệt độ môi trường là 40°C thì cơ thể không thể phản ứng bằng giảm tạo nhiệt (vì sẽ dưới ngưỡng chuyển hóa cơ bản), mà phản ứng bằng cách ra mồ hôi (nghĩa là tăng chuyển hóa để tạo thêm năng lượng cho các tuyến mồ hôi hoạt động).

## 2. THAY ĐỔI THÂN NHIỆT THỤ ĐỘNG

Rối loạn thân nhiệt là hậu quả của mất cân bằng giữa hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt. Sự mất cân bằng này có thể gây nên hai trạng thái khác nhau: giảm thân nhiệt (khi mất nhiệt > sản nhiệt); và tăng thân nhiệt (khi thải nhiệt < sản nhiệt).

Tăng hay giảm thân nhiệt thụ động là sự thay đổi thân nhiệt không phải do rối loạn hoạt động của trung tâm điều hòa nhiệt mà do những thay đổi ngoài trung tâm (nhiệt độ môi trường, dự trữ năng lượng của cơ thể...) khiến trung tâm không còn đủ các điều kiện cần thiết để điều chỉnh và duy trì thân nhiệt. Sau đó, nếu nhiệt độ thân thể đã thụ động tăng quá cao hay giảm quá thấp mới gây rối loạn thứ phát chức năng điều hòa nhiệt của trung tâm. Có thể gặp trong sinh lý hay trong bệnh lý.

### 2.1. Giảm thân nhiệt

Thân nhiệt đo ở bề mặt cơ thể thường dưới 37°C, và rất thay đổi theo thời tiết, không phản ánh đúng thực trạng trao đổi nhiệt của cơ thể. Bởi vậy, chỉ gọi là giảm thân nhiệt khi nhiệt độ trung tâm giảm từ 1 đến 2°C trở lên. Cơ chế chung của giảm thân nhiệt là sản nhiệt < thải nhiệt, tức tỷ số sản nhiệt/thải nhiệt (SN/TN) < 1.



### **2.1.1. Giảm thân nhiệt sinh lý**

Gặp ở động vật ngủ đông. Bước vào mùa đông, một số động vật sau khi dự trữ đầy đủ các hợp chất giàu năng lượng (từ thức ăn) sẽ chìm dần vào giấc ngủ. Não và các trung tâm bị ức chế dần, sự dẫn truyền các tín hiệu về lạnh lên trung tâm điều hòa nhiệt bị ngừng trệ, thân nhiệt giảm dần nhưng con vật không có phản ứng tạo nhiệt. Do vậy sự chi phí năng lượng để duy trì thân nhiệt và duy trì sự sống chỉ còn ở mức tối thiểu, với biểu hiện mức hấp thu oxy rất thấp. Với số thức ăn dự trữ từ trước, con vật có thể kéo dài sự sống trong nhiều tháng. Ở nhiều người già, thân nhiệt bình thường có thể giảm nhẹ liên quan tới mức chuyển hóa cơ bản hơi giảm cũng được coi là giảm thân nhiệt sinh lý. Tuy nhiên, tình trạng này làm cơ thể kém phản ứng với lạnh (dễ nhiễm lạnh dù nhiệt độ môi trường chưa giảm nhiều).

### **2.1.2. Ngủ đông nhân tạo**

Phối hợp các thuốc gây phong bế hạch thần kinh, thuốc ức chế thần kinh trung ương và hạ thân nhiệt, y học có thể đưa cơ thể động vật có vú và người vào trạng thái ngủ đông. Trong trạng thái này cơ thể chỉ dùng năng lượng ở mức tối thiểu, do vậy có thể dễ dàng chịu đựng các tình trạng thiếu oxy, tụt huyết áp, mất máu nặng, chấn thương nặng, sốc, uốn ván... trong khi chờ đợi áp dụng các biện pháp cứu chữa thích hợp. Trước đây, một số tác giả đã dùng ngủ đông nhân tạo để phẫu thuật tim, phổi, não (vì cần làm ngừng tạm thời hô hấp và tuần hoàn để mổ).

Muốn đưa một cơ thể ngủ đông nhân tạo ra khỏi giấc ngủ, cần làm tăng thân nhiệt dần dần phù hợp với sự ra khỏi ức chế của vỏ não. Nếu vỏ não ra khỏi ức chế quá sớm trong khi thân nhiệt chưa tăng kịp, sẽ xuất hiện phản ứng rét run, tăng chuyển hóa, giống như phản ứng của một cơ thể bị nhiễm lạnh giai đoạn đầu (xem dưới).

### **2.1.3. Giảm thân nhiệt bệnh lý**

– Giảm thân nhiệt địa phương gồm:

Nẻ (da nứt ra do tiếp xúc lạnh và khô hanh),

Cước (phù, ngứa, có thể đau buốt tại vùng lạnh, thường là các đầu ngón),

Tê cóng (nặng hơn cước, có đau buốt, giảm cảm giác nóng, thiếu oxy tại chỗ do co mạch: có thể đưa đến hoại tử nếu đột ngột làm tăng nhiệt độ nếu đã tê cóng nặng và kéo dài).

Cảm mạo: thực chất là siêu vi khuẩn ký sinh ở mũi họng trở nên hoạt động khi cơ thể gặp lạnh, gây viêm đường hô hấp trên; có thể có sốt.

– Giảm thân nhiệt toàn thân: có thể gặp trong một số bệnh, trong đó khả năng tạo nhiệt của cơ thể giảm sút, tuy mức mất nhiệt không tăng: xơ gan, tiểu đường, suy dinh dưỡng, nhiễm mỡ thận (đều do dự trữ thấp),

sốc (do chấn thương, mất máu, nhiễm khuẩn...: gây hao phí dự trữ năng lượng), suy tuyến giáp (gây giảm chuyển hóa).

#### **2.1.4. Nhiễm lạnh**

Là tình trạng bệnh lý đưa đến giảm thân nhiệt do mất nhiệt không bù đắp nổi. Nhiễm lạnh thường xảy ra khi nhiệt độ môi trường rất thấp nhưng cũng có thể xảy ra ở nhiệt độ tương đối bình thường nếu cơ thể kém dự trữ năng lượng, nhất là khi có thêm những điều kiện thuận lợi: có gió, độ ẩm cao, quần áo ướt (ngã xuống nước lạnh), suy tuyến giáp, sơ sinh, tuổi già, mới khỏi ốm, dự trữ năng lượng thấp... Giai đoạn đầu của nhiễm lạnh là phản ứng tăng thân nhiệt (rùng mình, tăng chuyển hóa, run cơ...) đồng thời hạn chế mất nhiệt (co mạch da, ngừng mồ hôi, dựng lông, thay đổi tư thế...). Nếu lượng nhiệt tạo ra không bù đắp được sẽ sang giai đoạn hai: giảm thân nhiệt (có buồn ngủ, hết run, giảm phản xạ, thiếp đi... Đây là giai đoạn cấp cứu còn nhiều hiệu quả.

#### **2.2. Tăng thân nhiệt**

Là trạng thái thân nhiệt tăng lên, cơ chế chung là sinh nhiệt > thải nhiệt; có thể do:

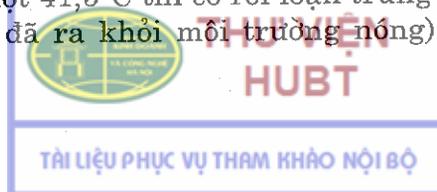
Tăng riêng tạo nhiệt (vượt thải nhiệt); hoặc do hạn chế riêng thải nhiệt bị hạn chế; hoặc do phối hợp cả hai.

Dưới đây là vài ví dụ.

- Tăng thân nhiệt do tăng tạo nhiệt: Thân nhiệt vận động viên có thể đạt 39°C khi thi đấu ở cường độ cao, mặc dù các biện pháp thải nhiệt đã được cơ thể vận dụng tối đa. Thân nhiệt người cường giáp chỉ hơi tăng vì thải nhiệt vẫn bình thường, nhưng sẽ rất dễ tăng nhanh nếu có vận động cơ bắp mặc dù thải nhiệt cũng tăng theo.
- Tăng thân nhiệt do hạn chế thải nhiệt: gặp khi nhiệt độ môi trường quá cao, độ ẩm cao, không khí kém lưu thông nên các biện pháp điều hòa vật lý nhằm thải nhiệt trở thành kém hiệu quả hoặc vô hiệu, mặc dù trung tâm điều nhiệt hoàn toàn bình thường và cơ thể hoàn toàn nghỉ (sinh nhiệt tối thiểu).
- Do phối hợp: vừa có hạn chế thải nhiệt, vừa có tăng tạo nhiệt; ví dụ, lao động nặng trong môi trường nóng, ẩm và kém thông gió; hoặc mang vác nặng đi dưới trời nắng gắt... Nếu thân nhiệt tăng kéo dài, kết hợp mất muối, mất nước và rối loạn thứ phát chức năng trung tâm điều nhiệt, sẽ dẫn đến tình trạng bệnh lý: gọi là say nóng; nếu kết hợp tác hại của các tia bức xạ sóng ngắn của mặt trời thì gọi là say nắng.

##### **2.2.1. Say nóng (nhiễm nóng)**

Khi thân nhiệt vượt 41,5°C thì có rối loạn trung tâm điều hòa nhiệt, thân nhiệt tăng nhanh (dù đã ra khỏi môi trường nóng), mất muối và mất nước



nặng, có các biểu hiện thần kinh... Nạn nhân có cảm giác rất nóng, hốt hoảng, thở nhanh và nông, có thể thở chu kỳ, mạch nhanh và yếu, huyết áp hạ, thiếu niệu hoặc vô niệu, mồ hôi giảm hoặc không tiết... tiến tới các triệu chứng thần kinh: uể oải, thờ ơ, vật vã, co giật và hôn mê. Chuyển hóa bị rối loạn làm cho cơ thể lâm vào tình trạng nhiễm toan, nhiễm độc nặng. Nạn nhân có thể chết (ở 42 hay 42,5°C) sau vài giờ trong tình trạng trụy tim mạch và thân nhiệt quá cao - nếu không được cứu chữa (bằng hạ thân nhiệt, bù muối và nước, trợ tim...).

### 2.2.2. Say nắng

Làm việc đầu trần dưới nắng gắt có thể bị say nắng nhưng cũng có thể chỉ là say nóng. Say nắng xuất hiện do các tế bào thần kinh của các trung tâm ở trung não và hành não (vốn nhạy cảm với nhiệt độ và tia sóng ngắn) bị kích thích mạnh và sau đó rối loạn chức năng: điều nhiệt, hô hấp, tuần hoàn,... Thoát đầu thân nhiệt tăng (sớm và nhanh) gây phản xạ thải nhiệt (dãn mạch, toát mồ hôi), đồng thời các triệu chứng thần kinh cũng đến sớm (so với say nóng) nạn nhân có cảm giác mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn, ù tai, hoa mắt, vã nhiều mồ hôi, tim đập nhanh và yếu, hô hấp nông hoặc hỗn hển, thân nhiệt tăng cao. Nếu kèm cả say nóng thì dấu hiệu mất muối và mất nước cũng nổi bật. Cứu chữa: đưa nạn nhân vào nơi râm mát, khắc phục các biểu hiện thần kinh liên quan đến các chức năng tim mạch và hô hấp và nhiều chức năng khác.

## 3. TĂNG THÂN NHIỆT CHỦ ĐỘNG: SỐT

### 3.1. Định nghĩa sốt

Là trạng thái tăng thân nhiệt chủ động do trung tâm điều hòa nhiệt bị rối loạn trước tác động của các chất gây sốt.

Sốt có thể xảy ra ở mọi thời gian và không gian. Cơ thể chủ động tăng thân nhiệt bằng cách: tăng sản nhiệt, giảm thải nhiệt. Như vậy, sốt khác với nhiễm nóng và với các tăng thân nhiệt khác (như ưu năng giáp, tiêm dinitrophenol và thời kỳ rụng trứng...). Các trường hợp này không có giảm thải nhiệt chủ động.

### 3.2. Chất gây sốt (pyrogen)

- Chất gây sốt ngoại sinh. Được biết rõ nhất là các pyrogen thuộc các thành phần, các độc tố (nội độc tố LPS - lipopolysaccharid, ngoại độc tố), các sản phẩm của các vi sinh vật (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng). Chất pyrexin chiết từ vỏ Salmonella Abortus Equi với lượng rất nhỏ (0,003 microgram cho 1kg cơ thể) có khả năng gây sốt rất mạnh và kéo dài hàng giờ.
- Chất gây sốt nội sinh. Các chất ngoại sinh phải thông qua chất gây sốt nội sinh mới có tác dụng. Nay đã tìm ra và đã biết công thức hóa học cũng như cách tác dụng của một số chất. Đó là các cytokin do bạch cầu



(chủ yếu đại thực bào) sinh ra (hàng đầu là IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) thông qua PGE<sub>2</sub> tác động lên thụ thể ở trung tâm điều nhiệt gây ra sốt. Nay đã biết rõ một trong cơ chế giảm sốt của aspirin là nó ức chế sự sản xuất PGE<sub>2</sub>.

### 3.3. Các giai đoạn của quá trình sốt (3 giai đoạn)

#### 3.3.1. Giai đoạn tăng thân nhiệt (sốt lên)

- Trong giai đoạn này, sản nhiệt tăng và thải nhiệt giảm làm mất cân bằng nhiệt (SN/TN > 1). Cơ thể phản ứng giống như bị nhiễm lạnh giai đoạn đầu, hoặc giống như động vật bị ngủ đông nhân tạo được đánh thức khi thân nhiệt còn thấp.
- Biểu hiện của phản ứng tăng thân nhiệt là sờ gai ốc, tăng chuyển hóa và tăng chức năng hô hấp, tuần hoàn, mức hấp thu oxy có thể tăng gấp 3 hay 4 lần bình thường... nói lên tốc độ sinh nhiệt. Đồng thời có phản ứng giảm thải nhiệt, gồm co mạch da (da nhợt, giảm tiết mồ hôi), tìm tư thế phù hợp, đòi đắp chăn... Trường hợp chất gây sốt có tác dụng mạnh, ta thấy có cả rùng mình, ớn lạnh, rét run, khiến thân nhiệt tăng rất nhanh. Giai đoạn này, sử dụng các thuốc hạ nhiệt hầu như không có tác dụng, chườm lạnh cũng ít hiệu quả, chỉ làm mất thêm năng lượng của cơ thể.

#### 3.3.2. Giai đoạn thân nhiệt ổn định ở mức cao (sốt đứng)

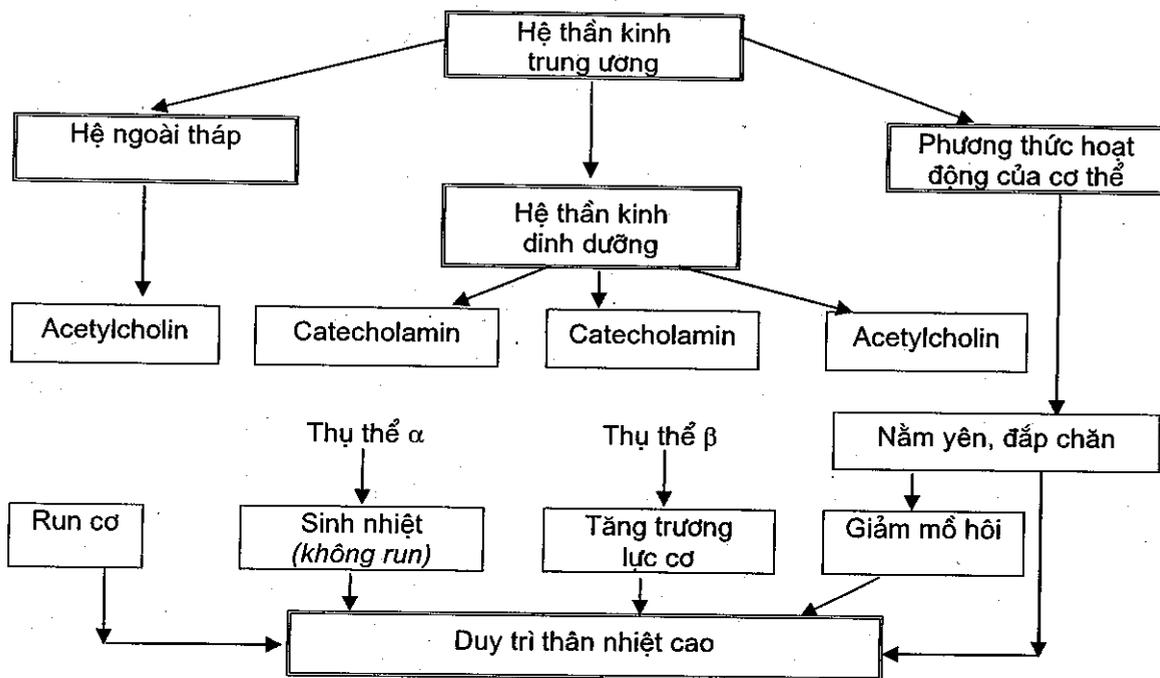
- Giai đoạn này sản nhiệt không tăng hơn nhưng thải nhiệt bắt đầu tăng lên (mạch da giãn rộng) đạt mức cân bằng với tạo nhiệt (SN/TN = 1) và đều ở mức cao. Tuy nhiên, chưa có mồ hôi. Tùy theo số lượng và hoạt tính của chất gây sốt, trạng thái và tuổi của người bệnh mà thân nhiệt chỉ tăng ít: sốt nhẹ (38°C), hoặc tăng nhiều: sốt vừa (38 - 39°C), sốt cao và rất cao (39 - 41°C). Thân nhiệt trong giai đoạn "sốt đứng" có thể ổn định (gọi là sốt liên tục) hoặc thay đổi (sốt dao động), thậm chí tạm về bình thường (sốt cách quãng: cơn sốt cách nhau một hay vài ngày). Tất cả phụ thuộc vào loại vi khuẩn với chất gây sốt đặc trưng của mỗi loại.
- Biểu hiện: da từ tái trở nên đỏ, nóng nhưng khô (không mồ hôi); thân nhiệt ngoại vi tăng do mạch ngoại biên bắt đầu giãn (giúp thải nhiệt); hô hấp, tuần hoàn và sự hấp thu oxy đều giảm so với giai đoạn đầu nhưng vẫn ở mức cao gấp 1,5 hay 2 lần so với bình thường, thân nhiệt vẫn duy trì ở mức cao (hình 12.1). Lúc này có thể làm tăng thải nhiệt (chườm lạnh), hoặc dùng thuốc hạ nhiệt để hạn chế, nếu thân nhiệt đe dọa lên quá cao.

#### 3.3.3. Giai đoạn thân nhiệt trở về bình thường (sốt lui)

- Sản nhiệt: Ở giai đoạn này bị ức chế dần để trở về bình thường và thải nhiệt tăng rõ (SN/TN < 1). Nhờ vậy, thân nhiệt trở về bình thường.



- Biểu hiện: Giai đoạn này cơ thể phản ứng giống như nhiễm nóng giai đoạn đầu. Có thể thấy sự hấp thu oxy và mức chuyển hóa trở về mức tối thiểu, có giãn mạch ngoại vi, vã mồ hôi, tăng bài tiết nước tiểu (biến chứng: có thể tụt huyết áp, nếu gặp điều kiện thuận lợi, như đứng dậy đột ngột, vận cơ đột ngột; hoặc có thể giảm thân nhiệt nhanh và nhiễm lạnh nếu gặp các điều kiện thuận lợi, như gió lùa, tiếp xúc lạnh, tắm lạnh).



Sơ đồ 13.1. Cơ chế duy trì thân nhiệt khi sốt

### 3.4. Cơ chế sốt, các yếu tố ảnh hưởng đến sốt

#### 3.4.1. Sự điều chỉnh hoạt động trung tâm điều nhiệt

Chất gây sốt nội sinh làm thay đổi điểm đặt nhiệt của trung tâm khiến nó điều chỉnh thân nhiệt vượt  $37^{\circ}\text{C}$ . Nói cách khác, lúc này nhiệt độ  $37^{\circ}\text{C}$  được trung tâm coi là bị nhiễm lạnh, do vậy cơ thể phản ứng giống như bị nhiễm lạnh. Như vậy, trung tâm điều nhiệt trong sốt không “rối loạn” mà vẫn điều chỉnh được thân nhiệt và vẫn phản ứng đúng quy luật với sự thay đổi nhiệt độ của môi trường. Khi chất gây sốt hết tác dụng, điểm đặt thân nhiệt trở về mức  $37^{\circ}\text{C}$ , cơ thể phản ứng giống như bị nhiễm nóng. Nếu thân nhiệt trong sốt quá cao, trung tâm mới bị rối loạn, mất khả năng điều chỉnh.

#### 3.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sốt

- Vai trò của vỏ não. Thí nghiệm: trước khi gây sốt, nếu tiêm cafein, thì cơn sốt cao hơn bình thường nhưng nếu cho động vật uống bromua thì sốt

nhẹ hơn. Như vậy mức độ sốt phụ thuộc vào mức hưng phấn của vỏ não, qua đó cũng phụ thuộc vào mức hưng phấn của hệ giao cảm.

- Vai trò tuổi. Ở trẻ nhỏ, phản ứng sốt thường mạnh dễ bị co giật khi thân nhiệt cao. Ngược lại, ở người già phản ứng sốt yếu không thể hiện được mức độ bệnh. Ở đây có vai trò của cường độ chuyển hóa.
- Vai trò nội tiết. Sốt ở người ưu năng giáp thường cao, giống như tiêm adrenalin trước khi gây sốt thực nghiệm. Ngược lại, hormon vỏ thượng thận làm giảm cường độ sốt. Có sự liên quan với tình trạng chuyển hóa.

### 3.5. Thay đổi chuyển hóa trong sốt

#### 3.5.1. Chuyển hóa năng lượng

Trong sốt, có tăng chuyển hóa và qua đó tăng tạo năng lượng để chi dùng cho các nhu cầu tăng sản nhiệt (không qua ATP) và tăng chức năng một số cơ quan (qua ATP). Tuy nhiên, mức tăng này không lớn. Tăng thân nhiệt lên  $1^{\circ}\text{C}$  mới làm tăng chuyển hóa lên 3 - 5%. Cơ chế chủ yếu tiết kiệm năng lượng trong sốt là giảm thải nhiệt (giai đoạn 1). Nhờ vậy cơ thể chỉ cần sản nhiệt gấp 2 - 3 lần trong vòng 10 - 20 phút là đủ tăng thân nhiệt lên  $39^{\circ}\text{C}$  hay  $40^{\circ}\text{C}$ , sau đó mức tăng chuyển hóa chủ yếu để tăng chức năng cơ quan hơn là để duy trì thân nhiệt cao (giai đoạn 2).

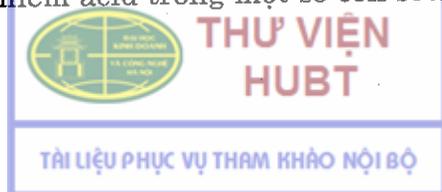
Trên thực tế, khi nhiễm một số vi khuẩn, ngoài chất gây sốt còn có cả độc tố khiến cho sự chi dùng năng lượng (chống độc) tăng lên, đồng thời cảm giác chán ăn khiến dự trữ năng lượng của cơ thể hao hụt nhiều, nhất là khi sốt kéo dài (tuần, tháng) có thể gây suy mòn cơ thể. TNF- $\alpha$  ở nồng độ gây sốt cũng có khả năng gây suy mòn cơ thể (hay gặp trong ung thư).

#### 3.5.2. Chuyển hóa glucid

Glucid là năng lượng chủ yếu sử dụng ở giai đoạn đầu của sốt (thương số hô hấp = 1,0). Có thể thấy glucose huyết tăng lên (đôi khi đến mức có glucose niệu), dự trữ glycogen ở gan giảm đi và có thể cạn kiệt nếu sốt cao  $40^{\circ}\text{C}$  và cơn sốt kéo dài trên 4 giờ. Lúc này, cơ thể tự tạo glucid từ protid (con đường tân tạo, ở gan) để có thể khai thác năng lượng từ lipid. Trường hợp sốt cao và kéo dài có thể làm tăng acid lactic trong máu, nói lên sự chuyển hóa yếm khí của glucid.

#### 3.5.3. Chuyển hóa lipid

Lipid luôn luôn bị huy động trong sốt, chủ yếu từ giai đoạn hai, nhất là khi nguồn glucid bắt đầu cạn (thương số hô hấp = 0,8). Có thể thấy nồng độ acid béo và triglycerid tăng trong máu. Chỉ khi sốt cao kéo dài, mới có rối loạn chuyển hóa lipid, đó là tăng nồng độ thể ceton - chủ yếu do thiếu glucid - góp phần quan trọng gây nhiễm acid trong một số cơn sốt.



### **3.5.4. Chuyển hóa protid**

Tăng tạo kháng thể, bổ thể, bạch cầu, enzym... làm cho sự huy động dự trữ protid tăng lên trong sốt là điều, không tránh khỏi. Có thể thấy nồng độ urê tăng thêm 20-30% trong nước tiểu ở một cơn sốt thông thường. Ngoài ra, trong một số trường hợp sốt protid còn bị huy động vì độc tố, vì TNF và nhất là để trang trải nhu cầu năng lượng (khi nguồn glucid cạn kiệt). Đó là các cơ chế quan trọng gây suy mòn trong một số trường hợp sốt.

Trong sốt có nhiễm acid, có thể thấy tăng nồng độ acid lactic và thể ceton, nhưng hầu hết ở mức còn bù. Chỉ một số trường hợp sốt có rối loạn chuyển hóa nặng mới có nhiễm acid rõ rệt đến mức cần xử lý.

### **3.5.5. Chuyển hóa muối nước và thăng bằng acid - base**

Chuyển hóa muối nước: ở giai đoạn đầu (thường ngắn) chưa thấy rõ sự thay đổi, có thể tăng mức lọc cầu thận do tăng lưu lượng tuần hoàn nhưng từ giai đoạn 2, hormon ADH của hậu yên và aldosteron của thượng thận tăng tiết, gây giữ nước và giữ natri (qua thận và tuyến mồ hôi), nhưng có tăng bài tiết K và P. Có thể thấy da khô, lượng nước tiểu giảm rõ, nhưng đậm đặc, tỷ trọng cao. Tình trạng ưu trương trong cơ thể (do tích các sản phẩm chuyển hóa) và do mất nước qua hơi thở làm bệnh nhân khát (đòi uống). Ở giai đoạn 3 (sốt lui) ống thận và tuyến mồ hôi được giải phóng khỏi tác dụng của ADH và aldosteron nên có tăng bài tiết nước tiểu, vã mồ hôi, thân nhiệt trở về bình thường.

## **3.6. Thay đổi chức năng các cơ quan trong sốt**

### **3.6.1. Thay đổi chức năng thần kinh**

Thí nghiệm gây sốt 38 - 39°C bằng chất gây sốt, sẽ không gặp các triệu chứng thần kinh như: nhức đầu, chóng mặt, lú lẫn... chỉ thấy cảm giác buồn ngủ - nói lên sự ức chế của vỏ não. Trường hợp thân nhiệt cao hơn nữa mới ảnh hưởng tới một số trung tâm làm xuất hiện các triệu chứng tương tự nhiễm nóng. Tuy nhiên, cùng một thân nhiệt (39°C), người sốt có các triệu chứng thần kinh nhẹ hơn và dễ chịu đựng hơn so với khi nhiễm nóng; người trưởng thành dễ chịu đựng hơn so với trẻ nhỏ tuổi (ví dụ, người lớn không co giật khi sốt 40 hay 41°C, nhưng trẻ 2 tuổi có thể co giật ngay từ 39,5°C).

Trên thực tế, sốt do nhiễm khuẩn còn có cả vai trò của bản thân vi khuẩn (nhất là độc tố), do vậy cơn sốt bị biến dạng đi, tùy loại vi khuẩn. Sốt thương hàn, phát ban và viêm não rất nhức đầu, xu hướng mê sảng; sốt cúm rất đau xương khớp và cơ bắp...

### **3.6.2. Thay đổi chức năng tuần hoàn**

Hệ tim mạch hoàn toàn đáp ứng yêu cầu trong sốt. Sốt 40 hay 41°C chỉ làm tăng thêm 24 hay 30 nhịp tim (ngang lao động cơ bắp mức nhẹ). Trung bình, tăng 1°C trong sốt làm nhịp tim tăng thêm 8 - 10 nhịp/phút. Lưu lượng tim tăng gấp 1,5 lần trong sốt 39°C, nhưng công suất của tim chỉ tăng 1,2 lần vì mạch dẫn trong sốt. Huyết áp, không tăng (theo lý thuyết) vì có dẫn mạch bù lại. Tuy nhiên, ở giai đoạn 3, khi cơ thể đào thải nhiều nước (làm giảm khối lượng tuần hoàn) có thể biến chứng tụt huyết áp nếu đứng dậy đột ngột. Chỉ khi sốt rất cao và kéo dài mới có rối loạn đáng kể cho tim, nhất là khi nhịp tim đã cao từ trước (ở bệnh nhân tim và ở trẻ nhỏ), cần xem xét trợ tim. Trên thực tế, độc tố một số vi khuẩn có thể gây những rối loạn cho tim: độc tố thương hàn tác dụng trên hệ dẫn truyền ở tim làm cho nhịp tim chậm lại (sự phân ly mạch nhiệt độ), rất nguy hiểm. Độc tố tinh hồng nhiệt và cúm có thể gây suy tim cấp....

### **3.6.3. Thay đổi hô hấp**

Hệ hô hấp hoàn toàn đảm nhiệm chức năng tăng thông khí. Tuy nhiên, ngoài tác dụng giúp thải một số nhiệt, tăng thông khí ở nhiệt độ cao cũng góp phần làm mất một lượng nước đáng kể (khô miệng và mũi họng, khát). Cần lưu ý sốt do bệnh ở phổi, hoặc sốt ở người có sẵn bệnh mạn tính ở hệ hô hấp.

### **3.6.4. Rối loạn tiêu hóa**

Hệ tiêu hóa giảm chức năng toàn bộ và giảm nặng hay nhẹ tùy mức tăng thân nhiệt trong sốt. Các dấu hiệu của rối loạn tiêu hóa thường đến sớm, như:

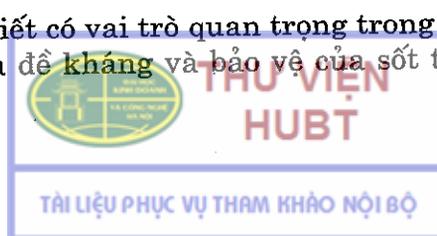
- Giảm tiết mọi dịch (nước bọt, dịch dạ dày, tụy, mật, ruột) gây đắng miệng, lưỡi trắng, chán ăn, khó tiêu.
- Giảm co bóp và giảm nhu động khiến lâu tiêu, đầy bụng, táo bón.
- Giảm hấp thu. Hầu hết, khi hết sốt, chức năng tiêu hóa mau chóng hồi phục, tăng cảm giác ngon miệng.

### **3.6.5. Thay đổi tiết niệu**

Do tăng tuần hoàn qua thận và cơ mạch ngoại vi nên giai đoạn đầu của sốt có tạm tăng bài tiết nước tiểu (ít ý nghĩa). Ở giai đoạn hai: có giảm rõ rệt lượng nước tiểu và mồ hôi do tác dụng ADH. Giai đoạn ba: hết tác dụng của ADH, nên có tiết nhiều nước tiểu và mồ hôi. Bức tranh chung sẽ thay đổi nếu sốt ở bệnh thận.

### **3.6.6. Thay đổi chức năng nội tiết**

Nhiều tuyến nội tiết có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của sốt, giúp thực hiện ý nghĩa đề kháng và bảo vệ của sốt trước các tác nhân có hại



cho cơ thể, như: thyroxin, adrenalin, noradrenalin làm tăng chuyển hóa, tăng thân nhiệt đặc biệt chuyển hóa glucid. Aldosteron và ADH làm tăng giữ nước và muối. Cortison và ACTH có vai trò chống viêm và dị ứng, do vậy gây sốt (từng được sử dụng trong quá khứ) để điều trị các bệnh như hen, viêm khớp, viêm thận dị ứng ...

### **3.6.7. Tăng chức năng gan**

Trong sốt, chuyển hóa tại gan tăng: tăng tân tạo glucose, tăng tổng hợp protid (enzym, kháng thể, bổ thể, yếu tố đông máu,...), tăng khả năng chống độc...

### **3.6.8. Tăng chức năng miễn dịch**

Sốt làm xuất hiện các yếu tố kích thích tạo tế bào thực bào (đa nhân trung tính) kể cả các cơn sốt không do nhiễm khuẩn. Khả năng thực bào tăng rõ rệt (nhờ nhiệt độ cao và sản xuất các yếu tố kích thích thực bào (bổ thể, kháng thể). Tăng sản xuất kháng thể.

## **3.7. Ý nghĩa của sốt**

### **3.7.1. Ý nghĩa bảo vệ**

Sốt là phản ứng toàn thân mang tính bảo vệ: Nó hạn chế quá trình nhiễm khuẩn qua sự kích thích hệ miễn dịch và tăng chuyển hóa, tăng khả năng chống độc.

Thực nghiệm cho thấy diễn biến của bệnh xấu đi nếu như làm giảm phản ứng sốt bằng thuốc hạ nhiệt. Ngược lại, nếu tiêm cho con vật chất gây sốt rồi mới gây nhiễm khuẩn thì diễn biến của bệnh lại nhẹ hơn và đôi khi không gây được bệnh. Trên thực tế lâm sàng, người già bị viêm phổi thì sốt nhẹ hoặc không sốt nhưng diễn biến bệnh và tiên lượng đều xấu. Bệnh nhân bị sốt hồi quy nếu dùng thuốc hạ nhiệt thì lượng xoắn khuẩn tăng lên trong máu. Ở nhiệt độ 40°C khả năng nhân lên của virus giảm hoặc sự nhạy cảm của vi khuẩn lao đối với streptomycin tăng hơn (so với ở nhiệt độ 37°C). Trong tiêm chủng nếu dùng thuốc hạ nhiệt thì giảm khả năng tạo kháng thể.

### **3.7.2. Tác dụng xấu**

Chỉ khi sốt cao và kéo dài, hoặc sốt ở những cơ thể suy yếu, thiếu dự trữ mới dễ gây rối loạn chuyển hóa, rối loạn các chức phận cơ quan, cạn kiệt dự trữ, gây nhiều hậu quả xấu như suy kiệt, nhiễm độc thần kinh, suy tim, mê sảng và co giật ở trẻ nhỏ...

### 3.7.3. Thái độ xử trí

- Duy trì một phản ứng bảo vệ tự nhiên của cơ thể; không hạ nhiệt vô nguyên tắc nếu sốt không tỏ ra nguy hiểm, không gây hậu quả đối với diễn biến và tiên lượng bệnh.
- Giúp cơ thể chịu đựng được các hậu quả xấu của sốt (nếu xuất hiện) và khắc phục hậu quả (bù nước, trợ tim, bổ sung vitamin...) hơn là cắt sốt.
- Chỉ can thiệp hạ sốt nếu có hậu quả lớn, quá sức chịu đựng của cơ thể. Kỹ nguyên kháng sinh giúp thầy thuốc xử lý bệnh nhiễm khuẩn dễ dàng hơn trước, nhưng cũng làm họ kém hiểu biết bệnh sinh của sốt để xử lý sốt.

### TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày nguyên nhân, biểu hiện của tình trạng thân nhiệt giảm?
2. Nêu và giải thích cơ chế, đặc điểm tăng thân nhiệt khi bị nhiễm nóng, say nắng?
3. Phân loại chất gây sốt?
4. Hãy nêu ba giai đoạn của sốt? Các kiểu sốt?
5. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến cường độ cơn sốt?
6. Trình bày các rối loạn chuyển hóa trong sốt?
7. Trình bày cơ chế rối loạn chức năng hệ thần kinh, hệ tiêu hóa trong sốt?
8. Nêu và giải thích sự thay đổi chức năng hệ hô hấp, tuần hoàn, tiết niệu trong sốt?
9. Tại sao nói: "Sốt là phản ứng bảo vệ của cơ thể"? Nguyên tắc xử trí sốt?
10. Trình bày đặc điểm diễn biến sốt ở trẻ em?

## SINH LÝ BỆNH QUÁ TRÌNH LÃO HÓA

### MỤC TIÊU

1. Nêu được các đặc điểm cơ bản của cơ thể già.
2. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến tuổi thọ, tuổi thọ trung bình của một cộng đồng.
3. Trình bày những thay đổi cơ bản xảy ra ở các cơ quan, tế bào, phân tử trong quá trình lão hóa.
4. Nêu được các bệnh thường gặp ở cơ thể già, làm cơ thể già đi rất sớm.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Mỗi loài động vật có tuổi thọ tối đa trong một giới hạn nhất định. Hiện tại, với loài người, giới hạn này được coi là 100 năm, mặc dù vẫn có một tỷ lệ rất thấp sống trên 100 tuổi, thậm chí 150 tuổi. Tuổi già biểu hiện bằng ngoại hình (mắt lòa, chân chậm hoặc tóc bạc, da nhăn...); nhưng cơ bản hơn, biểu hiện bằng hai đặc điểm chức năng:

- Giảm sút chức năng mọi cơ quan và hệ thống, do vậy giảm khả năng bù trừ, giảm thích ứng với sự thay đổi ngoại môi. Một số chỉ tiêu nội môi có thể giữ ổn định (thân nhiệt, glucose huyết ...) nhưng dễ biến động trước các tác nhân bệnh lý.
- Tăng cảm nhiễm với bệnh, tăng nguy cơ tử vong. Hầu hết cơ thể già mang một hoặc nhiều bệnh và có tỷ lệ tử vong cao nhất so với mọi giai đoạn phát triển trước đó.

Nếu quá trình phát triển cá thể thường được chia ra 4 giai đoạn: Phôi thai; ấu thơ và dậy thì; trưởng thành (sinh sản); già - chết, thì người ta thường định nghĩa già (lão hóa) là quá trình biến đổi một cơ thể trưởng thành sang một cơ thể suy yếu mọi chức năng cơ quan, hệ thống, dễ cảm nhiễm với bệnh và tăng nguy cơ tử vong.

Hiện nay, những trường hợp tử vong thuần túy do già rất không nhiều mà chủ yếu là chết do một (vài) bệnh mắc lúc tuổi già, thậm chí mắc từ hồi trẻ nhưng tiến triển nhanh ở tuổi già.

Những điều nói trên làm ra đời hai ngành khoa học về tuổi già:

1) Lão học (gerontology): Ngành sinh học nghiên cứu quá trình lão hóa và cách chống lại, cách cải thiện và kéo dài cuộc sống ở tuổi già.

2) Lão bệnh học (geriatrics): Ngành y học nghiên cứu về bệnh của tuổi già. Thực tế, khó xác định bệnh do già và bệnh nói chung nhưng dễ mắc ở tuổi già. Trừ vài bệnh, còn tuyệt đa số "bệnh tuổi già" đều có thể mắc ngay từ lúc còn trẻ. Ngoài ra, còn có những "hội chứng mau già" ở người trẻ tuổi: chết lúc 10 hoặc 20 tuổi.

Tuổi thọ tối đa của con người vẫn chưa thay đổi rõ rệt, mốc 100 năm có từ rất lâu, nay vẫn vậy. Nó chứng tỏ tuổi thọ tối đa liên quan đến gen.

Ngược lại, tuổi thọ trung bình của loài người đã tăng rõ rệt. Thời kỳ đồ đá, tuổi này chỉ là 18, chủ yếu do tử vong cao ở trẻ nhỏ vì nhiễm khuẩn, suy dinh dưỡng. Đến nay, tuổi thọ trung bình ở các nước kinh tế phát triển đã trên 70, hoặc 80 (Nhật). Bước tiến nhảy vọt về tuổi thọ trung bình ở châu Âu xảy ra ở hai thời điểm sau:

Đầu thế kỷ XX, nhờ phát hiện vi khuẩn (nguyên nhân chủ yếu gây tử vong) và sự sáng chế vaccin khiến tỷ lệ sống sót ở trẻ nhỏ tăng vọt.

Thập kỷ 70, tức thời điểm cuộc Cách mạng Khoa học - công nghệ: khiến kinh tế phát triển nhảy vọt, mức sống tăng và có các biện pháp phòng chống bệnh tiên tiến cho cả cộng đồng. Điều này dẫn tới tăng vọt tỷ lệ người già ở các nước phát triển cao. Nhiều nước tỷ lệ người già (trên 65 tuổi) đã đạt 10%, thậm chí 15% tổng dân số, do vậy đã thúc đẩy mạnh mẽ các nghiên cứu về Lão học và Bệnh tuổi già.

Tình hình ở châu Á và châu Phi thì muộn hơn nhiều.

Đường cong phân bố dân số theo tuổi đã thay đổi rất cơ bản ở các nước tiên tiến so với những nước còn lạc hậu, hoặc so với thế kỷ trước. Nó nói lên ảnh hưởng của ngoại cảnh đối với quá trình lão hóa.

## 1.1. Ba kết quả cơ bản nghiên cứu lão học

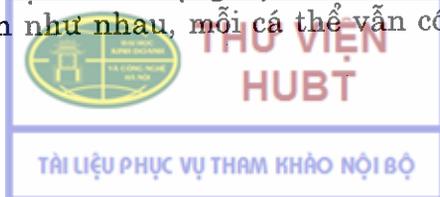
### 1.1.1. Hai tính chất của cơ thể già

Dù loài nào, khi già, ngoài những thay đổi ngoại hình, còn thấy:

- Giảm dự trữ sinh lý mọi cơ quan và toàn cơ thể.
- Tử vong theo tuổi tăng theo hàm số mũ.

Tuy nhiên có sự khác nhau lớn giữa các loài về tuổi thọ, thậm chí giữa các chủng trong cùng một loài. Nó nói lên quá trình lão hóa và tuổi thọ phụ thuộc vào gen (phát hiện một số gen chi phối tốc độ già).

Mặt khác, dẫu ở một nhóm động vật thuần chủng cao, được nuôi trong môi trường - hoàn cảnh như nhau, mỗi cá thể vẫn có thể có những khác biệt



trong quá trình lão hóa, gồm cả tuổi thọ. Nó chứng minh ba tính chất phổ biến của lão hóa: a) không đồng thời (heterochrone), b) không đồng vị (heterotope) và c) không đồng tốc độ. Đó là do vai trò của ngoại cảnh (và phần nào cả di truyền).

Vai trò ngoại cảnh và vai trò gen thể hiện khi điều tra tuổi thọ những cặp sinh đôi cùng trứng và khác trứng: mỗi cặp có tuổi thọ chênh lệch tới 10 năm (nếu khác trứng) hoặc 5 năm (nếu cùng trứng).

### **1.1.2. Tốc độ già ở mỗi loài không giống nhau**

Các chỉ số thể hiện điều này gồm có:

- Chỉ số tuổi thọ tối đa (MLS: maximum life span) của mỗi loài một khác. Điều này do gen quy định. Ở loài có vú, MLS có thể khác nhau tới 30 lần (người 100 năm, gặm nhấm 2 - 4 năm).
- Chỉ số "thời gian tăng gấp đôi tỷ lệ chết" (MRDT: mortality rate doubling time). MRDT của người là 8, nghĩa là cứ sau 8 năm, tỷ lệ chết của lứa tuổi lại tăng lên gấp đôi.
- Chỉ số tỷ lệ chết ban đầu (khởi phát) (IMR: Initial mortality rate), là thời điểm mà tỷ lệ chết của một loài là thấp nhất. Ở đa số loài có vú, đó là thời điểm trước dậy thì; khi đó các chức năng mỗi cơ quan và toàn cơ thể có sự thích ứng và bù đắp cao nhất. Theo tính toán nếu mức này được duy trì suốt đời thì 50% số người đang sống hiện nay có tuổi thọ 800 năm (!).
- Chỉ số tuổi thọ trung bình của cộng đồng: chủ yếu nói lên tác động của điều kiện sống, ngoại cảnh (rất phụ thuộc vào tỷ lệ tử vong ở trẻ em).

### **1.1.3. Tuổi thọ tăng do hạn chế calo trong khẩu phần ăn**

Thí nghiệm ở chuột năm 1935 cho thấy các nhóm chuột thí nghiệm đều tăng tới 20 hay 30% tuổi thọ trung bình và một số còn đạt tuổi thọ tối đa nếu chúng được nuôi bằng khẩu phần hạn chế calo. Số calo đưa vào là tối thiểu nhưng vẫn đảm bảo cho chuột khỏi suy dinh dưỡng, còn vitamin và các yếu tố vi lượng thì được cung cấp đầy đủ. Mức độ hạn chế calo càng cao, chuột càng sống lâu, nhưng các chỉ số hoạt động chức năng của các cơ quan cũng giảm tương ứng. Cơ chế chưa rõ, nhưng không phải do giảm sản xuất các gốc tự do hoặc giảm mức chuyển hóa cơ bản.

## **1.2. Đường cong tỷ lệ sống sót theo tuổi**

Khó theo dõi quá trình sống một người từ lúc mới sinh đến khi chết nên người ta thí nghiệm với các động vật có vú, tuổi thọ thấp.

### **1.2.1. Nuôi động vật ở điều kiện không thuận lợi (dinh dưỡng, ngoại cảnh)**

Tỷ lệ mắc bệnh và chết sẽ cao, cao nhất là thời kỳ sơ sinh và thơ ấu; thấp nhất ở thời kỳ trước dậy thì. Tình trạng này cũng tương tự như khi các con vật thí nghiệm sống hoang dại. Đường cong tỷ lệ dân số sống sót theo tuổi của chúng rất đặc trưng:

Giai đoạn đầu, số cá thể tụt rất nhanh nói lên tỷ lệ tử vong sơ sinh rất cao, hay sống sót rất thấp. Giai đoạn trước dậy thì, tỷ lệ tử vong giảm nhiều, đường cong không còn dựng đứng mà bắt đầu đi ngang. Tuy nhiên, số động vật sống sót đến tuổi dậy thì và trưởng thành không nhiều, mặt khác thời kỳ này cũng không dài nếu điều kiện sống khắc nghiệt. Tiếp đó, đường cong lại nhanh chóng đi xuống thể hiện tỷ lệ chết lại tăng vọt: biểu hiện của giai đoạn tuổi già. Đáng chú ý là vẫn có một tỷ lệ rất thấp đạt tuổi thọ khá dài, không kém ở nhóm động vật được nuôi trong các điều kiện thuận lợi.

Đây cũng là dạng đường cong của các cộng đồng người thuộc các xã hội lạc hậu hiện nay hoặc của các nước châu Âu các thế kỷ trước (các đường A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>,...).

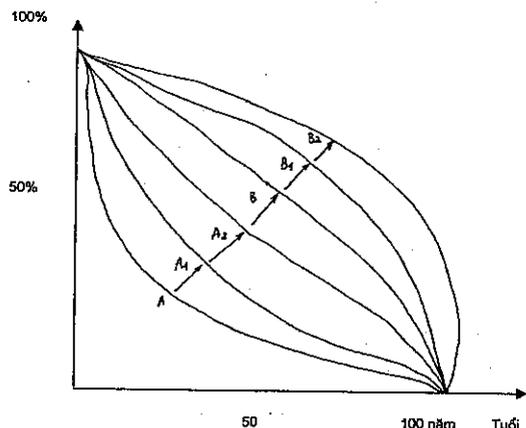
### **1.2.2. Nuôi động vật ở điều kiện thuận lợi**

Ta có dạng đường cong khác hẳn. Ngay từ đầu, đường cong đã ít dốc, tỷ lệ tử vong tăng chậm cho đến hết tuổi trưởng thành và chỉ tăng nhanh ở tuổi già. Tuổi thọ trung bình tăng rõ rệt. Số cá thể sống sót đến tuổi già rất cao, và rất nhiều cá thể đạt tuổi thọ tối đa, nhưng bản thân tuổi tối đa thì chỉ tăng ít. Đến nay, tuổi tối đa của con người vẫn chỉ 100.

Điều rút ra: điều kiện sống làm thay đổi mạnh mẽ đường cong sống sót theo tuổi, tăng rõ rệt tuổi thọ trung bình. Còn tuổi thọ tối đa được cải thiện rất chậm. Như vậy, tuổi thọ phụ thuộc cả gen và điều kiện sống.

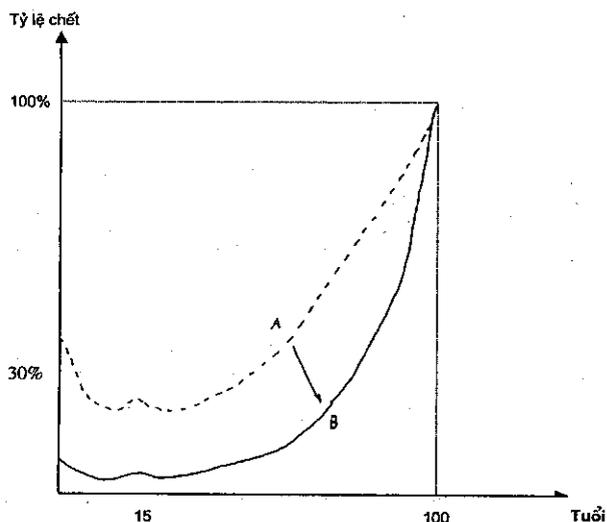
Đến nay, tuổi thọ trung bình của các nước phát triển phổ biến là gần 80, kể cả trên 80 (Nhật). Ở các nước này tỷ lệ trẻ sơ sinh sống sót đạt mức gần 100%, số người già trên 65 tuổi đạt tới 13%, thậm chí 15%. Để đi từ đường cong A<sub>2</sub> sang B, xã hội loài người tốn vài ba thế kỷ. Đường cong ở châu Á, châu Phi giống đường cong của châu Âu cách đây 4 - 7 thập kỷ.

Đường cong B, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>... cũng là đường cong của các cộng đồng người thuộc xã hội tiên tiến, mức sống cao.



**Hình 14.1.** Đường cong tỷ lệ sống sót theo tuổi

Đường cong A cho thấy trong 100% cá thể sinh ra chỉ sau thời gian ngắn đã tụt nhanh (sự chết của vật non, sơ sinh). A tương ứng với xã hội lạc hậu cách đây rất lâu, tuy nhiên vẫn có thể có những cá thể đạt 100 tuổi.



**Hình 14.2.** Đường cong tỷ lệ chết theo tuổi

Đường cong (A) là đường cong của xã hội lạc hậu hay động vật sống hoang dã (sơ sinh chết trên 30%). Tuy nhiên hai đường giống nhau ở: Tuổi dưới 15 (10 - 15) tỷ lệ chết thấp nhất; giới hạn tuổi thọ vẫn là 100 năm.

### 1.2.3. Đường cong tỷ lệ chết theo tuổi

Đến nay, cũng có sự thay đổi cơ bản so với trước đây. Có thể nói, nó là "hình ảnh qua gương" của đường cong tỷ lệ sống sót. Đáng chú ý là giai đoạn từ 1 - 15 tuổi, tỷ lệ chết là thấp nhất, nhưng đường cong không diễn ra đều đặn. Cao nhất vẫn là tuổi sơ sinh, sau đó là ở tuổi trước 15. Về sau, tỷ lệ chết tăng lên đều đặn theo cấp số: cứ 8 năm, tỷ lệ này tăng gấp đôi (chưa có con số của châu Á và của Việt Nam). Chẳng hạn, nếu tỷ lệ chết của tuổi 32 là 3,8%

thì ở tuổi 40 sẽ là 7,6% ... Còn ở xã hội xa xưa (kém phát triển) nếu tỷ lệ chết ở tuổi 16 là 3% thì ở tuổi 32 và 40 sẽ là 12% và 24%, nghĩa là trong 100 trẻ cùng sinh đến lúc đó chỉ còn dưới 30 người đạt trên 40 tuổi.

## 2. CÁC THUYẾT GIẢI THÍCH SỰ LÃO HÓA

Nhiều cách giải thích sự lão hóa; tuy nhiên, các thuyết khoa học dựa vào bằng chứng khoa học thì mới xuất hiện gần đây và điều đặc biệt là chúng đều biết ứng dụng những thành tựu mới nhất của sinh học và Y học. Do vậy, số lượng các thuyết khá nhiều. Chẳng hạn, đầu thế kỷ XX khi vi khuẩn được phát hiện và được coi là nguyên nhân duy nhất của bệnh tật thì có thuyết coi quá trình già là hậu quả của những lần nhiễm khuẩn (liên tiếp, không ai tránh khỏi). Rất nhiều thuyết đã thuộc quá khứ. Dưới đây là một số thuyết đang tồn tại.

### 2.1. Thuyết gốc tự do (Harmon, 1956)

Đó là các gốc hóa học (ion, phân tử) mang một điện tử tự do (chưa cặp đôi) do vậy có khả năng phản ứng kết hợp rất mạnh mẽ; mà phổ biến nhất là anion superoxyt ( $O_2^-$ ) có nguồn gốc từ oxy mà ta hô hấp vào. Ngoài ra, song song với nó là nhóm  $OH^-$  có điện tử tự do và các gốc khác nữa. Chúng có sức phá hủy các cấu trúc và chức năng của tế bào, gây tổn thương không hồi phục, nhất là chức năng phosphoryl hóa. Để đối phó lại, cơ thể có một hệ thống enzym rất mạnh mẽ và hiệu quả. Thực tế, nhiều trạng thái bệnh lý nặng đã được chứng minh là có vai trò chủ đạo của các gốc tự do được tích lũy lại, vượt khả năng loại trừ của cơ thể. Cũng đã gặp tình trạng tăng nồng độ các gốc tự do ở cơ thể già, đi kèm với sự suy giảm chức năng hệ enzym loại trừ chúng. Chế độ ăn "loại trừ gốc tự do"; các chất kháng oxy hóa (antioxydant), vitamin E, C đã được chứng minh là cải thiện tuổi già ở người, hoặc kéo dài tuổi thọ súc vật thí nghiệm. Tuy nhiên, đã phát hiện một số động vật có lượng gốc tự do rất cao mà vẫn sống tương đối lâu.

### 2.2. Thuyết glycosyl hóa (Monnier, 1990)

Bình thường việc gắn các nhóm glycosyl (nguồn gốc từ glucose) là nhờ một enzym. Tuy nhiên, đã chứng minh có sự gắn glycosyl vào các protein mà không qua phản ứng enzym, với các tính chất:

- Tăng theo tuổi;
- Tạo ra các protein kém (hoặc mất) chức năng: bằng chứng rõ nhất là collagen ở gân.
- Đa số collagen ở cơ thể già bị gắn glycosyl với tỷ lệ ngày càng cao nhưng sẽ giảm rõ rệt nếu áp dụng chế độ ăn hạn chế calo. Tuy vậy, còn phải chứng minh sự glycosyl hóa xảy ra ở phạm vi rộng rãi hơn, đối với nhiều protein quan trọng hơn, là riêng chỉ với collagen.

### 2.3. Thuyết giảm khả năng sửa chữa phục hồi DNA biến tính (Hart, Setlow, 1979)

Nuôi cấy tế bào non (fibroblast) của hai dòng chuột (có tuổi thọ chênh lệch lớn), rồi dùng tia tử ngoại gây biến tính DNA *in vitro*. Kết quả, tế bào xơ non của dòng chuột sống lâu có khả năng tự sửa chữa sự biến tính của DNA tốt hơn rõ rệt. Thí nghiệm ở hai loài khỉ cũng cho kết quả như vậy. Người ta đã mở rộng thí nghiệm: Kiểm tra ở các loài có vú mà tuổi thọ rất khác nhau, dao động từ 1 - 100 năm (người, voi, bò, hamster, chuột cống, chuột nhắt và chuột chù), cũng cho kết quả như vậy.

Thí nghiệm khác:

- Tế bào xơ non của chuột có tuổi thọ cao có khả năng tốt hơn khi hủy chất gây ung thư *benzo (a) pyren* so với tế bào lấy từ chuột tuổi thọ thấp. Mở rộng thí nghiệm cho các loài khác nhau (người, bò, chuột ...) cũng thấy kết quả phụ thuộc vào tuổi thọ.
- Số lần phân bào (trong nuôi cấy) của tế bào xơ non là rất lớn nếu tế bào lấy từ dòng chuột sống lâu.
- Khi nuôi cấy được lympho - bào thay cho tế bào xơ non, người ta cũng thấy chúng thực hiện chức năng miễn dịch *in vitro* tốt hơn, nếu lấy từ cơ thể trẻ.

Như vậy, theo thuyết này, sự già xuất hiện khi khả năng tự sửa chữa DNA suy giảm nhưng cơ chế thì chưa rõ.

### 2.4. Thuyết tiến hóa và chọn lọc

Khởi đầu là Medawar và Haldane (1957) sau được nhiều người kế tục bổ sung, hoàn thiện và phát triển thành hai quan niệm.

1) Một quan niệm cho rằng quá trình lão hóa có cơ chế nội tại, thậm chí còn được chương trình hóa từ trước nhằm loại trừ các cơ thể đã hết khả năng sinh sản và thích nghi, thay thế bằng các thế hệ mới dễ dàng chịu sự chọn lọc tự nhiên, do đó tạo ra sự tiến hóa cho loài.

Thí nghiệm Hayflick (1961): nuôi cấy tế bào xơ non thì thấy chúng phân bào được 50 lần, rồi ngừng phân bào và chết. Về sau khi nuôi được tế bào nội mô, cũng cho kết quả tương tự.

Thí nghiệm khác: các dòng tế bào gốc ở cơ thể trẻ có tốc độ phân bào rất nhanh, nhưng khi cấy sang cơ thể già thì tốc độ này giảm đi rõ rệt. Còn tế bào ở cơ thể già sinh sản chậm đi nhiều so với lúc trẻ nhưng nếu cấy sang cơ thể trẻ thì khả năng phân bào lại tăng rõ rệt.

Quan niệm này cho rằng quá trình lão hóa gặp ở mọi sinh vật (thực vật và động vật, đơn bào và đa bào, trừ tế bào ung thư), do vậy phải tìm một cơ chế chung, hơn là tìm những tác nhân cụ thể. Lão hóa là giai đoạn phải có, sau



giai đoạn trưởng thành. Sự tiến hóa chỉ được thực hiện nếu thế hệ trẻ thay thế thế hệ già. Cũng quan niệm trên cho rằng phải có những gen "gây già" làm chết thế hệ cũ; để khỏi có sự cạnh tranh sinh tồn giữa các thế hệ (già và trẻ) trong cùng một loài, dẫn đến giảm sức cạnh tranh của loài đó đối với các loài khác.

Về sau, thấy quan niệm này không đúng, vì sẽ chẳng mang lại lợi ích gì cho loài và cho sự tiến hóa của loài, nếu ở một loài ưu tiên sự loại bỏ các thế hệ đã đầy kinh nghiệm sống, trong khi đó ở các loài khác thì không thế. Trên thực tế, sự cạnh tranh sinh tồn cùng loài là không có, hoặc không đáng kể, mà còn có hại cho loài.

2) Quan niệm thứ hai hiện đang lưu hành. Nếu một cá thể trong loài không chết vì già, ắt sẽ chết do mọi nguyên cơ khác (tai biến lúc đẻ, do nhiễm khuẩn, do thiếu thức ăn - vì quá đông đúc; và do cạnh tranh sinh tồn với các loài khác). Đến một thời điểm nào đó số cá thể trong loài sẽ ổn định, nhờ sự cân bằng giữa chết do tai nạn và sinh đẻ, giữa số thức ăn tiêu thụ và sự sinh sôi của thức ăn. Rất nhiều gen có lợi cho loài khi các cá thể còn trẻ nhưng sẽ có hại cho loài khi cá thể già đi; ví dụ gen giúp tế bào phân triển nhanh (giúp cá thể mau lớn) sẽ trở thành gen gây ung thư. Chúng được gọi là các gen gây già do cơ hội, dù trước đây chúng có ích. Mặt khác, do đột biến sẽ xuất hiện các gen hoàn toàn bất lợi, nhưng chỉ phát huy rất muộn; vậy thì sự già và chết của cá thể giúp cho loài tránh được sự bất lợi do các gen này gây ra (chúng chưa kịp gây tác hại). Như vậy, quan điểm tiến hóa dự kiến trước rằng hầu hết các loài dù mới xuất hiện trên trái đất cũng sẽ tạo nên một kiểu hình (phenotyp) già, với nguy cơ chết tăng lên theo thời gian, do hậu quả tất yếu của:

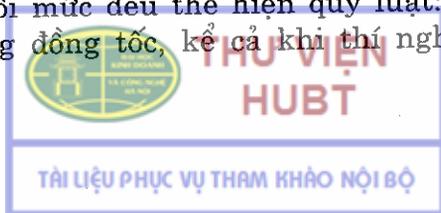
- Tồn tại sự đòi hỏi chọn lọc cao đối với những gen mà tác dụng có lợi phát huy sớm, dù rằng gen đó có hại về sau (trở thành gen "gây già" cơ hội).
- Giảm áp lực chọn lọc nhằm chống lại các gen có hại thể hiện vào giai đoạn muộn (gen "gây già" thật sự).

Nói khác, theo quan điểm thứ hai thì chính quá trình chọn lọc để tiến hóa đã tạo ra sự lão hóa, chứ không phải việc trừ cơ thể già giúp ích cho tiến hóa. Không đảo ngược nguyên nhân - kết quả.

### 3. THAY ĐỔI CƠ THỂ TRONG QUÁ TRÌNH LÃO HÓA

Cơ thể già có sự thay đổi ở 4 mức:

- Toàn thân;
- Cơ quan, hệ thống;
- Tế bào;
- Phân tử.
- Sự thay đổi ở mỗi mức đều thể hiện quy luật: không đồng thời, không đồng vị và không đồng tốc, kể cả khi thí nghiệm với động vật thuần



chúng cao, với những điều kiện sống như nhau. Khó khăn là phân biệt sự thay đổi ở mức nào được coi là trong giới hạn “sinh lý”, đến mức nào trở thành “bệnh” ở cơ thể già.

### 3.1. Thay đổi ở mức toàn thân

- Về ngoại hình rất dễ phân biệt một cơ thể trẻ và cơ thể già bằng cả một tập hợp dấu hiệu gồm cả dáng dấp, cử chỉ, tốc độ nói...
- Về thể lực: giảm sút, kém chịu đựng, kém thích nghi trước hoàn cảnh không thuận lợi (nóng, lạnh, ồn, mất máu, chấn thương...).
- Dễ mắc bệnh, dễ tử vong. Thí nghiệm: cùng một cường độ lao động, nhóm chuột già suy kiệt và tử vong nhiều hơn hẳn so với nhóm chuột trưởng thành; các thí nghiệm khác cho thấy chuột già khó duy trì thân nhiệt, nồng độ glucose, pH máu...

Về toàn thân, cơ thể già thường có tăng tỷ lệ mỡ, hệ quả là nặng nề khi di chuyển (khi hệ cơ lại yếu đi), các thuốc tan trong mỡ sẽ tồn lưu lâu hơn. Khi tích mỡ đến mức béo phì thì phải coi là “bệnh”. Tỷ lệ nước ở cơ thể già giảm đi khiến các thuốc hòa tan trong nước mau bị đào thải, nhưng giảm tỷ lệ nước tới mức chán ăn thì được coi là “bệnh”.

### 3.2. Mức cơ quan, hệ thống

#### 3.2.1. Thần kinh

Giảm số lượng tế bào thần kinh, trong khi đó mô đệm phát triển ở một số vùng đại não. Trong thân các nơron có sự tích tụ sắc tố lipofuchsin - là chất được coi đặc trưng của quá trình lão hóa, thì ở các đoạn tiếp hợp và ở đầu mút thần kinh có sự giảm sản xuất chất dẫn truyền trung gian (mediator), từ đó làm tăng ngưỡng, và giảm tốc độ phản xạ.

Giảm sản xuất catecholamin khiến cơ thể già giảm khả năng hưng phấn, nhưng nếu tới mức trầm cảm thì coi là “bệnh”. Giảm sản xuất dopamin khiến dáng đi cứng đơ, khi đến mức run rẩy (Parkinson) thì là “bệnh”. Có sự suy yếu rõ rệt một số hoạt động thần kinh cao cấp như: giảm sút trí nhớ, giảm hiệu quả học tập và các hoạt động sáng tạo. Tuy nhiên vẫn giữ hầu như nguyên vẹn: vốn từ ngôn ngữ, tri thức tích lũy được.

Sự thay đổi chức năng vùng dưới đồi diễn ra chậm ở tuổi già. Vùng này vẫn thông qua thân kinh thực vật và hệ nội tiết giữ được ổn định hầu hết chỉ số nội môi trong điều kiện thuận lợi nhưng sẽ dễ mất cân bằng khi cần điều chỉnh, thích nghi.

#### 3.2.2. Hệ nội tiết

Có thay đổi lớn: thay đổi nồng độ nhiều hormon ở máu và giảm mức nhạy cảm của cơ quan đích, do vậy giảm cả khả năng điều hòa ngược. Rõ nhất là



suy giảm hoạt động tuyến sinh dục, mặc dù tuyến yên tiết nhiều hormon kích thích tuyến này. Từ thời Brown Sequart đã thử ghép tuyến hoặc tiêm chất chiết tuyến sinh dục mong làm cơ thể trẻ lại, nhưng thất bại.

Tuyến thượng thận giảm mức cảm ứng với sự kích thích của vùng dưới đồi và tuyến yên, cũng như giảm sự liên hệ ngược từ nồng độ 17-OH-cetosteroid. Cơ quan cảm thụ với hormon này cũng giảm số thụ thể (lympho bào, tế bào gan...). Điều này cắt nghĩa sự kém chịu đựng stress ở cơ thể già, thậm chí có người coi đây là một cơ chế gây già.

Suy giảm chức năng tuyến giáp do thiếu kích thích từ tuyến yên: làm ảnh hưởng tới thân nhiệt (khó duy trì khi nhiễm lạnh).

Có nhiều rối loạn trong hoạt động tuyến tụy. Nhiều trường hợp có giảm cảm thụ với insulin, khiến tụy tăng tiết hormon này. Có thể thiếu năng tế bào  $\beta$  nguyên phát (do quá trình già), hoặc thứ phát sau thời gian dài tăng tiết. Từ đó, có những thay đổi về chuyển hóa glucid, lipid ở người già (gầy, mập, tăng mỡ huyết, xơ vữa...). Cơ thể già dễ tăng nồng độ glucose - huyết trong bệnh cấp tính, do vậy dễ phát triển thành bệnh tiểu đường.

### **3.2.3. Hệ miễn dịch**

Gần đây có rất nhiều công trình nghiên cứu. Các kết quả được thừa nhận chung là:

- Kháng thể trong máu:
  - + Giảm hiệu giá các kháng thể tự nhiên (kháng thể chống hồng cầu lạ, kháng thể chống hồng cầu nhóm A, nhóm B ở người có hồng cầu B, A...).
  - + Giảm đáp ứng tạo kháng thể với kháng nguyên ngoại lai.
  - + Tăng sản xuất tự kháng thể: gặp ở 10 - 15% người già, càng cao tuổi càng hay gặp (kháng thể chống hồng cầu bản thân, chống DNA, chống thyroglubin, chống tế bào viêm dạ dày, yếu tố dạng thấp...). Cơ chế: có thể do giảm hoạt động của Ts.
- Đáp ứng miễn dịch tế bào:
  - + Giảm phản ứng da (với PPD, DNCB): so với lúc trẻ.
  - + Giảm phân bào (blast hóa) với các chất kích thích thường dùng (như PHA: phytohemagglutinin, concavalin A), hoặc khi nuôi cấy hỗn hợp lympho bào.
  - + Giảm sản xuất IL-2 (một cytokin chủ lực), đồng thời giảm cả số thụ thể ái tính cao với IL-2.
  - + Giảm hoạt tính và số lượng Th trong hỗ trợ sản xuất kháng thể (phụ thuộc tuyến ức).



- + Giảm sản xuất IL-3, GM-CSF, còn IL-4, IL-5, IL-6 thì bình thường hoặc tăng.
- + Giảm chức năng Th<sub>1</sub> (hỗ trợ đáp ứng miễn dịch tế bào).

Còn chức năng Th<sub>2</sub> (hỗ trợ đáp ứng miễn dịch thể): đảo lộn hoạt tính, trở thành hỗ trợ sản xuất tự kháng thể, ức chế sản xuất kháng thể chống kháng nguyên ngoại lai.

- + Giảm số lượng và chức năng TCD<sub>4</sub> (từ tuyến ức), do vậy kém đáp ứng với kháng nguyên ung thư (neo-antigen).
- + Chức năng T<sub>c</sub> bình thường (hoặc giảm nhẹ ở nữ).
- + NK: đa số tác giả thấy bình thường.

### 3.2.4. Mô liên kết

Có thuyết cho rằng sự thay đổi về lượng và chất của mô liên kết là đặc trưng của sự lão hóa: sự phát triển quá mức và giảm chất lượng, chức năng của mô này có thể gặp ở mọi nơi trong cơ thể, dễ thấy ở gan, tim, thận, phổi...

Có sự thay đổi thành phần tế bào mô liên kết, từ đó thay đổi tương quan các đại phân tử cấu trúc nên cái gọi là "khuôn liên tế bào": cụ thể có sự giảm các glycoprotein, proteoglycan cấu trúc nên các sợi đàn hồi, trong khi đó lại tăng collagen. Các sợi collagen thay đổi cấu trúc, bị gắn nhóm glycosyl trở nên khó hòa tan, trở và có sự đảo lộn liên kết nội phân tử và liên phân tử - đặc trưng của "collagen già", chính nó gây ra tình trạng "xơ hóa" (sclerose) các cơ quan, các mô, như: vách mạch, gan, phổi, cơ quan vận động ... Hệ xương của người già cũng bị xơ, giảm lắng đọng calci, có thể đưa đến thoái hóa khớp, loãng xương hay rỗng xương. Điều này còn có cơ chế do rối loạn nội tiết (sinh dục) nhất là ở nữ.

Có tác giả cho rằng mô liên kết còn có chức năng nuôi dưỡng (chứa mạch máu) và tái tạo. Sự biến chất của mô này ở tuổi già góp phần làm cơ quan nhận được ít máu và vết thương lâu lành.

### 3.2.5. Các cơ quan khác

- Tuần hoàn: Huyết áp tăng theo tuổi; tim và mạch xơ hóa, do vậy cung lượng và lưu lượng tim đều giảm. Trung bình, mỗi năm giảm 1% thể tích phút và 1% lực bóp tim. Nhưng quan trọng hơn là giảm dự trữ và thích nghi của tim: tim trẻ có thể tăng năng suất 15 - 20 lần, tim người 65 tuổi: 7 - 10 lần. Huyết áp tăng càng làm tim dễ bị quá tải.

Giảm mật độ mao mạch trong mô liên kết, thêm nữa màng cơ bản mao mạch dày hơn (nhất là ở phổi): kém tưới máu cho cơ quan, kém trao đổi chất qua mao mạch.

Hệ tuần hoàn kém đáp ứng và nhạy cảm với sự điều hòa của nội tiết thân kinh trung ương và thực vật.

- Phổi: Xu hướng phát triển mô xơ, còn nhu mô phổi kém đàn hồi, mô liên kết phát triển làm vách trao đổi dày hơn, trong khi mật độ mao mạch quanh phế nang giảm xuống. Do vậy, dung tích sống ở người từ 45 - 50 tuổi đã bắt đầu giảm rõ rệt.
- Thận: Kém cô đặc nước tiểu, nước tiểu tăng số lượng và giảm tỷ trọng, mặc dù máu qua cầu thận giảm rõ rệt. Urê huyết có thể tăng ở người già, cùng với giảm hệ số thanh lọc.
- Tạo máu: Sự tạo máu của tủy xương suy giảm rõ rệt.
- Ống tiêu hóa: Kém tiết dịch.
- Cơ: Khối cơ và lực co đều giảm.

### 3.3. Thay đổi ở mức tế bào

Cơ thể được cấu tạo từ nhiều loại tế bào, mỗi loại khác nhau về hình thái, chức năng (sự biệt hóa) và ở đây quan trọng là khác nhau về khả năng phân chia và thời hạn sống.

Một số tế bào phân chia thường xuyên hoặc theo chu kỳ để tạo ra những tế bào biệt hóa cao và có đời sống không đều. Ví dụ, các tế bào gốc (nguồn) ở tủy xương, nguyên bào tinh, tế bào cơ bản của biểu mô, tế bào nguyên thủy của khe ruột. Còn có thể xếp vào đây: nguyên bào máu, nguyên hồng cầu non, nguyên tủy bào, tế bào tinh.

Loại tế bào thứ hai là những tế bào chín, đã biệt hóa cao, nói chung bình thường thì không phân chia (hoặc rất hiếm khi phân chia) nhưng trong những điều kiện nhất định vẫn có khả năng phân bào nhanh. Đó là những tế bào "thuận nghịch sau phân chia" (postmitotic), gồm có: tế bào xơ (fibrocyte), tế bào sụn, cốt bào, tế bào nội mô, tế bào nhu mô gan, thận và một số cơ quan khác.

Nhóm tế bào thứ ba là những tế bào "không thuận nghịch sau phân chia" do đã biệt hóa rất cao, không bao giờ phân chia ở bất cứ điều kiện nào: hồng cầu, bạch cầu hạt, tế bào biểu mô, thượng bì... Cũng chia thành hai nhóm: sống ngắn ngày (bạch cầu, biểu mô, tinh trùng, hồng cầu...) và sống dài ngày (tế bào trứng - oocyte, tế bào cơ, thần kinh...).

Sự lão hóa của các tế bào phân chia (mitotic) thể hiện bằng giảm số lượng và giảm khả năng phân bào. Người ta đã phát hiện tình trạng phổ biến ở người già: giảm số lượng tế bào gốc ở tủy xương và ở ruột, đặc biệt là sự kéo dài chu kỳ phân bào của chúng, ở mọi khâu:

Chúng khó (chậm) bước vào chu kỳ: ngừng ở  $G_0 - G_1$ .



Chậm chuyển từ khâu tiền tổng hợp DNA sang khâu tổng hợp (nghe ở  $G_1 - S$ ).

Chậm tổng hợp DNA và chuyển sang phân bào (nghe ở  $G_2 - M$ ).

Khi cấy ghép tế bào gốc từ cơ thể già sang cơ thể trẻ (thuần chủng hoặc chiếu xạ liều cao) thì tế bào này hoạt động mạnh lên, phục hồi rõ rệt chức năng phân chia của mình. Ngược lại, cấy tế bào gốc từ cơ thể trẻ sang cơ thể già, tế bào trẻ giảm sút hoạt động rõ rệt (nhưng vẫn mạnh hơn tế bào gốc ở cơ thể già). Như vậy, vai trò môi trường cũng quan trọng như vai trò nguồn gốc của tế bào (lấy từ cơ thể trẻ hay già). Huyết thanh thêm vào môi trường nuôi cấy tế bào gốc có tác dụng kích thích hay ức chế, tùy theo lấy từ cơ thể trẻ hay già.

Thí nghiệm Hayflick (xem trên): nuôi cấy dài ngày fibroblast, tế bào cũng chỉ nhân lên trung bình 50 lần (về lý thuyết  $2^{50}$  nhưng số lần nhân lên cao hay thấp còn tùy thuộc tế bào lấy từ cơ thể trẻ hay già. Do vậy, nhiều ý kiến cho rằng cơ chế già nằm ngay trong bản thân (nhân) tế bào, sẽ mất đi nếu tế bào chuyển dạng sang dạng ung thư. Tuy nhiên, những thí nghiệm tiếp theo lại cho kết quả mâu thuẫn: fibroblast chuột nhất có thể phân bào tới 100 lần khi nuôi cấy nhân tạo, mặc dù bản thân chuột chỉ sống 2 - 3 năm, trong khi người sống trên 70 năm. Như vậy có ý kiến cho rằng chỉ nên coi số lần chia của fibroblast ở mỗi loài là đặc tính biệt hóa riêng của loại tế bào này, mà không liên quan đến tuổi thọ của loài đó.

Sự lão hóa của loại tế bào thuận nghịch sau phân chia còn ít được nghiên cứu. Khi bị thương, khi cắt một phần gan hoặc một quả thận, ta có thể quan sát nhu mô cơ quan phân triển (tái sinh bù). Mức độ phân triển phụ thuộc vào cơ quan và tuổi cơ thể chủ, giảm rõ rệt ở tuổi già. Cơ chế giảm ở đây là sự kéo dài giai đoạn chậm trễ (lag-period), tức là giai đoạn từ khi nhận được kích thích phân bào cho tới khi bắt đầu phân bào. Ngoài ra, còn có sự giảm chức năng của tế bào phân triển, có lẽ vì chúng giảm mức biệt hóa để bước vào phân chia.

Còn loại tế bào không thuận nghịch sau phân chia - lại có đời sống tương đối ngắn thì sự lão hóa của chúng được quan niệm là sự biệt hóa và sau đó là những biến đổi đi đến hủy tế bào. Chúng không bao giờ tự phân chia mà được thay thế bằng sự phân bào của các tế bào gốc. Có thể coi hồng cầu (với tuổi khác nhau), bạch cầu hạt (với quá trình chia múi của nhân)... thuộc loại tế bào này. Như vậy, sự già và chết của loại tế bào này xảy ra thường xuyên, trong suốt cuộc sống mỗi cá thể, bất kể cá thể đó là trẻ hay già. Dầu sao, cũng phát hiện được sự khác nhau ít nhiều giữa các tế bào cùng loại, lấy từ cơ thể trẻ hay già. Chẳng hạn, bạch cầu hạt ở cơ thể già giảm khả năng thực bào, tình trạng ở cơ thể già kém khả năng gây thụ tinh.

Có những tế bào sau phân chia (biệt hóa cao) không được thay thế, nghĩa là chúng không chết già và tồn tại suốt cuộc đời cá thể. Nếu một số chết đi vì những nguyên nhân ngẫu nhiên (tai biến) thì số còn lại chia nhau chịu toàn bộ



chức năng cơ quan. Chẳng hạn, tế bào cơ tim, cơ vân, tế bào tháp ở thùy trán, tế bào Purkinje ở tiểu não... Người ta cho rằng tế bào loại này có vai trò quan trọng trong cơ chế lão hóa của cơ thể khi chúng thay đổi theo tuổi. Ở cơ thể già, các tế bào này trở nên đáp ứng kém với sự tăng tải chức năng, chậm đáp ứng với kích thích, kéo dài giai đoạn phục hồi sau đáp ứng với kích thích. Về hình thái vi thể chúng cũng có nhiều thay đổi khi cơ thể già: tăng kích thước và thay đổi cấu trúc ti thể, thu hẹp bộ máy sản xuất protein (ribosom), tăng số lượng và kích thước thể tiêu (lysosom), dày màng tương chất, thay đổi cấu trúc nhân... Đặc biệt, hay gặp các không bào chứa các mảnh màng cơ quan tử chưa tiêu hết, nhất là chứa lipofuchsin. Giảm chuyển hóa năng lượng, giảm lượng kali nội bào, do đó giảm điện thế màng và làm giảm tính chịu kích thích, tính dẫn truyền, giảm tính nhạy cảm, tính đáp ứng với các kích thích, và tính tương tác liên tế bào.

### 3.4. Thay đổi ở mức phân tử

Quá trình lão hóa kéo theo sự tích lũy các loại phân tử chỉ gặp ở tuổi trẻ trong các tình trạng bệnh lý, chẳng hạn, chất lipofuchsin trong nhiều loại tế bào, hoặc chất hemosiderin trong đại thực bào hệ liên võng, hoặc chất dạng tinh bột (amyloid) ở hầu hết người già trên 80 tuổi. Bộ ba cơ quan nhiễm amyloid là não, tim và đảo tụy. Các phân tử collagen trở nên xơ cứng, kém hòa tan, dễ bị co do nhiệt, đảo lộn cấu trúc và gắn glycosyl. Tích lũy nhiều enzym mất 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. Các enzym chịu trách nhiệm phục hồi những tổn thương của DNA cũng giảm hoạt tính.

## 4. TUỔI GIÀ VÀ BỆNH TẬT

Như trên đã trình bày, già làm giảm chức năng mọi cơ quan, do đó hạn chế khả năng thích ứng và phục hồi, dễ đưa đến rối loạn cân bằng nội môi. Đó là tiền đề cho bệnh tật xuất hiện. Có thể là bệnh nhẹ từ tuổi trẻ nay phát triển mạnh ở cơ thể già, cũng có thể là bệnh mới, tương đối đặc trưng cho người già. Có thể coi bệnh người già là bệnh phát sinh do tuổi (tuổi trẻ rất ít mắc), bắt nguồn từ sự thay đổi tế bào, cơ quan, hệ thống trong quá trình lão hóa, đưa đến tình trạng kém bảo vệ (giảm phục hồi, tái tạo, phì đại, giảm viêm, sốt, giảm đáp ứng với hormon, chất trung gian, dễ tổn thương do stress...). Do vậy tỷ lệ tử vong tăng: tăng gấp đôi sau 8 năm. Diễn biến bệnh không điển hình, dễ bất ngờ.

Bệnh đặc trưng cho tuổi già thường gặp: ung thư, tim mạch, tiểu đường, loãng xương... Cứ mỗi thập niên tuổi, tỷ lệ chết do tim mạch lại tăng gấp 2 - 3 lần. Với ung thư, nhiễm khuẩn cũng tương tự. Bệnh tim mạch và u làm giảm thọ 10 - 12 năm.



Nhiều loài động vật lúc trẻ không mắc các bệnh như ở người nhưng về già chúng cũng xuất hiện: xơ vữa tự nhiên (ở voi, lợn, khỉ, bồ câu...), viêm quanh mạch có nút, xơ cầu thận (chó, gặm nhấm), ung thư, loãng rỗ xương, khớp... Điều đặc biệt là cơ thể động vật khi già cũng có sự tăng sinh và biến chất của mô liên kết, tương tự như ở người.

Thống kê ở Việt Nam cho thấy người già trên 65 tuổi (ngoài bệnh đặc trưng tuổi già) có mang 1 - 3 bệnh mạn tính khác, hoặc mới mắc, hoặc từ trẻ nay nặng lên. Trên thực tế, số người chết thuần túy do già là rất hiếm.

Có những hội chứng bệnh lý di truyền làm cơ thể già đi rất nhanh khiến phải nghĩ đến sự tồn tại những "gen gây già", bên cạnh đó là tình trạng di truyền về tuổi thọ làm ta nghĩ đến những "gen tuổi thọ". Các theo dõi, điều tra gợi ra hai ý: quá trình lão hóa có vai trò của ngoại cảnh, do vậy nhiều thuyết cho rằng già là quá trình tích lũy các tổn thương không hồi phục do các tác nhân có hại (xạ, gốc tự do, vi khuẩn ...). Nhưng quan trọng hơn là do di truyền. Ở đây có hai yếu tố chi phối:

- Khả năng sống giúp cho cơ chế dễ thích nghi, do nhiều gen phụ trách
- Nhịp điệu sống, quy định tốc độ giảm khả năng sống do một số gen khác phụ trách. Cũng có khi chia ra hai nhóm gen: phát triển (giúp cơ thể lớn lên và phát triển thành già: sớm hay muộn); và duy trì (làm già nhanh hay chậm). Trong quần thể, có sự tổ hợp rất đa dạng của hai loại gen trên gây ra tình trạng già sớm hay muộn, và già nhanh hay chậm.

Đã phát hiện một số rất hiếm các cá thể già rất chậm: Người 20 tuổi có ngoại hình và nét mặt của trẻ 10 tuổi. Hay gặp hơn là các hội chứng mau già (progerie).

- Hội chứng Hutchinson-Gilford: do 1 gen lặn ở nhiễm sắc thể thường, khá hiếm gặp. Dấu hiệu già đầu tiên xuất hiện ngay lúc 1 tuổi, chết trong vòng trên dưới 10 tuổi với các biểu hiện: già nhanh, chậm lớn, bạc tóc, đục nhân mắt, khí thũng ở phổi, tăng cholesterol trong máu, xơ vữa, mô liên kết phát triển, mặt có nét già tự nhiên và điển hình.
- Hội chứng Werner: cũng do gen lặn, khá hiếm gặp. Dấu hiệu già xuất hiện vào tuổi sắp dậy thì; bạc tóc, hói, teo xương, sừng hóa da, đục nhân mắt, xơ vữa, tiểu đường, giảm thính lực, dễ mắc u ở mô đệm, có sự tăng sinh mô liên kết ... và chết ở tuổi 15-25.

Cả hai hội chứng: nuôi cấy fibroblast đều khó phân bào.

Các nhiễm sắc thể giới tính cũng mang những gen gây già nhanh (hội chứng Down, hội chứng Turner...).

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy nêu 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 nêu các yếu tố tác động đến tuổi thọ?
5. Trình bày các yếu tố làm thay đổi tuổi thọ trung bình của một cộng đồng?
6. Hãy nêu những thay đổi ở mức cơ quan của cơ thể người già?
7. Trình bày một số thay đổi ở mức tế bào ở người già?
8. Trình bày một số thay đổi quan trọng ở mức phân tử ở người già?
9. Hãy kể một số bệnh ít gặp ở tuổi trẻ nhưng lại gặp ở người già? Tại sao?
10. Hãy kể một số bệnh làm cho cơ thể già đi rất sớm?

## SINH LÝ BỆNH TẠO MÁU

### MỤC TIÊU

1. Trình bày cách xếp loại thiếu máu: nguyên nhân, cơ chế và đặc điểm mỗi loại.
2. Nêu các trường hợp tăng, giảm các loại bạch cầu
3. Nói nguyên nhân, cách xếp loại và đặt tên bệnh leucose.
4. Trình bày đại cương về rối loạn tiểu cầu và đông máu.

Rối loạn cấu tạo máu gồm: Rối loạn cấu tạo các thành phần hữu hình (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và các thành phần của huyết tương. Ở đây chỉ trình bày rối loạn cấu tạo hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

### 1. RỐI LOẠN CẤU TẠO HỒNG CẦU

#### 1.1. Nhắc lại về tổ chức hồng cầu (xem thêm sách Sinh lý học)

##### 1.1.1. Nguồn gốc

Hồng cầu được sản xuất ở tủy xương. Quá trình trưởng thành của hồng cầu diễn ra từ nguyên mô bào máu, qua các giai đoạn:

- Tiền nguyên hồng cầu (proerythroblast).
- Nguyên hồng cầu ưa base ( basophil erythroblast)
- Nguyên hồng cầu đa sắc (polychromatophil).
- Nguyên hồng cầu bình sắc (normochrome/orthochrome).
- Hồng cầu lưới (reticulocyte).
- Hồng cầu trưởng thành (mature erythrocyte)

Dạng blast có khả năng phân bào (và biệt hóa), còn dạng cyte thì chỉ còn khả năng biệt hóa. Theo danh mục trên, chỉ có proerythroblast có khả năng phân bào: nó do các CFU - E (Colony forming unit - Erythrocyte) và BFU-E

(Burst forming unit - Erythrocyte) sinh ra. Có ý kiến cho rằng nó chính là BFU-E.

Hồng cầu trưởng thành được đưa vào vòng tuần hoàn để thực hiện các chức năng. Số lượng hồng cầu trung bình 4,5 - 5 T/l. Hồng cầu lưới là những hồng cầu thể trung gian giữa non và trưởng thành, bình thường trong máu ngoại vi có từ 0,5 - 1,5%. Nếu tăng, chúng tỏ tổ chức hồng cầu tăng sinh.

### **1.1.2. Chức năng và đời sống hồng cầu**

- Vận chuyển oxy từ phổi đưa đến các tế bào nhờ sự liên kết của hemoglobin với oxy. Vì vậy bệnh lý của cơ quan hô hấp có mối liên quan chặt chẽ với chức năng của hồng cầu.
- Hồng cầu trưởng thành trong máu ngoại vi có đời sống từ 100 - 120 ngày. Trung bình mỗi ngày cơ thể hủy một thể tích máu khoảng 40 ml tức 1/200 (0,8%) tại hệ nội mạc vồng mô (gan, lách, tủy xương). Hb giải phóng ra sẽ kết hợp với haptoglobin ( $\alpha_2$  globulin) đưa đến tủy xương để tạo hồng cầu mới, nhân hem bị thoái hóa hình thành bilirubin, sắt giải phóng được tủy xương tái sử dụng. Số lượng hồng cầu luôn giữ ở giới hạn bình thường nhờ có quá trình cân bằng giữa sinh và hủy hồng cầu. Rối loạn cân bằng trên sẽ dẫn đến các bệnh lý tăng sinh hồng cầu (ít gặp) và giảm sinh hồng cầu (thiếu máu).

**1.1.3. Các yếu tố tác động lên sự biệt hóa dòng hồng cầu:** BFU-E biệt hóa thành CFU-E phụ thuộc vào IL-3 GM-CSF và IL-4. Sau đó dưới tác dụng của erythropoietin, CFU-E biệt hóa dần thành hồng cầu.

## **1.2. Thiếu máu**

### **1.2.1. Định nghĩa**

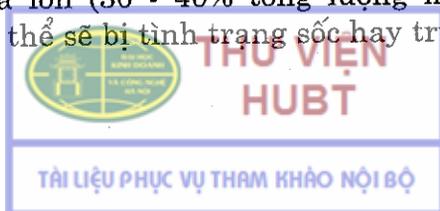
Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu, hoặc hemoglobin trong đơn vị thể tích máu. Cơ chế chung do mất cân bằng quá trình hủy và sinh hồng cầu.

Có nhiều cách phân loại thiếu máu: Phân loại theo hình thái, màu sắc; Phân loại theo nguyên nhân; Phân loại theo bệnh sinh.

### **1.2.2. Xếp loại thiếu máu theo nguyên nhân**

*a. Thiếu máu do chảy máu ra ngoài lòng mạch.* Có hai hình thái:

- Do mất máu cấp: là tình trạng mất nhanh và nhiều máu (như sau đẻ, chấn thương, phẫu thuật...). Cơ thể thích nghi bằng cách co mạch da, tăng nhịp và sức co bóp của tim, phân bố lại máu và tăng hô hấp. Nhưng nếu mất máu quá lớn (30 - 40% tổng lượng máu) thì các cơ chế trên không bù được, cơ thể sẽ bị tình trạng sốc hay trụy mạch.



- Do mất máu mạn tính: là mất máu từ từ, từng ít một, kéo dài (như trĩ, giun móc, rong kinh, chảy máu cam...). Cơ thể thích nghi bằng cách tăng sinh hồng cầu, với 3 hậu quả: a) bù đắp hoàn toàn (sẽ hết /không thiếu máu); b) bù đắp không hoàn toàn (thiếu máu ít tiến triển) và c) không đủ bù đắp (thiếu máu nặng lên).

Đặc điểm của thiếu máu do mất máu là:

- + Sắt trong huyết thanh giảm;
- + Thiếu máu nhược sắc: hồng cầu nhạt màu, chỉ số nhiễm sắc < 1.
- + Tủy xương tăng sinh (nhiều nguyên hồng cầu ưa base vì thiếu sắt nên không chuyển sang nguyên hồng cầu đa sắc và các giai đoạn sau).
- + Máu ngoại vi nhiều hồng cầu non, hồng cầu lưới, và đa cốt.

*b. Thiếu máu do tan máu:* là tình trạng hồng cầu bị vỡ trong lòng mạch sớm hơn đời sống bình thường. Nguyên nhân do bệnh lý của bản thân hồng cầu hoặc trong huyết tương xuất hiện chất làm vỡ hồng cầu.

- *Do bệnh lý của bản thân hồng cầu*

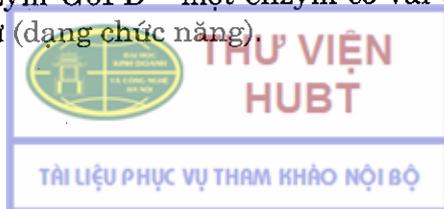
- Rối loạn cấu tạo hồng cầu:

- + Hồng cầu nhỏ, do hai mặt phẳng (hình cầu), di truyền (HS: hereditary spherocyte). Do vậy, thay đổi tỷ lệ giữa bề mặt/ thể tích, khó biến hình khi qua các mao mạch nhỏ và dễ bị các đại thực bào ở lách bắt giữ, tiêu hủy. Về mặt phân tử, cơ chế gây HS chưa được giải thích đầy đủ nhưng có nhiều bằng chứng cho rằng đó là kết quả của sự thiếu hụt spectrin của lưới protein bề mặt. Lưới này do 3 loại protein liên kết nhau là protein 4, 1 và actin để tạo ra tính đàn hồi của màng.
- + Hồng cầu bầu dục di truyền (HE: hereditary elliptocytosis). Cũng do một sai sót tiên phát ở màng hồng cầu, hiếm gặp (400 /triệu dân), nhưng đã biết rõ vị trí gen gây bệnh và các thể bệnh. Cơ chế chủ yếu là spectrin của màng hồng cầu lờ ở dạng tetrameric, thì nay lại ở dạng dimeric. Ngoài ra, cũng có vài thiếu sót protein khác nữa ở màng.

- Rối loạn enzym của hồng cầu:

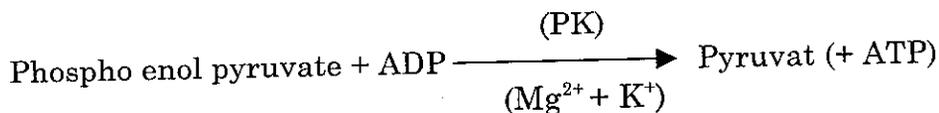
Thiếu enzym G6PD (glucose 6 phosphat dehydrogenase).

Hồng cầu có chức năng mang oxy nhưng nó cần một cơ chế chống lại sự oxy hóa do chính lượng oxy này để khởi sinh ra quá nhiều gốc tự do. Cơ chế này thực hiện nhờ chu trình hexose monophosphat (con đường pentose phosphat) với sự sản xuất ATP bằng con đường Embden - Mayerhof. Nếu có sai sót trong khử độc các gốc tự do sẽ dẫn đến tan huyết do oxy hóa và do tủa hemoglobin (tạo ra cái gọi là thể Heinz). Để tránh được điều này, trong hồng cầu phải có một hệ thống enzym chống oxy hóa, trong đó quan trọng (và hay xảy ra thiếu hụt) là enzym G6PD - một enzym có vai trò biến từ dạng oxy hóa (NADP<sup>+</sup>) thành dạng khử (dạng chức năng).



Huyết tán nặng do thiếu bẩm sinh G6PD (100 triệu người trên thế giới) hay gặp khi dùng một số thuốc, như thuốc chống sốt rét (primaquin), sulfonamid....

Thiếu enzym PK (Pyruvate kinase). Hiếm gặp hơn tan huyết do thiếu G6PD. Pyruvat kinase (PK) là enzym có tác dụng thủy phân glucid trong phản ứng:



Đó là phản ứng quan trọng tạo ra năng lượng (ATP) cho các hồng cầu đã trưởng thành, vì hồng cầu này không còn ty lạp thể (có mặt ở hồng cầu lưới, và có khả năng khai thác năng lượng từ lipid, acid amin...). Nói khác, hồng cầu trưởng thành chỉ khai thác glucid để có năng lượng hoạt động. Thiếu ATP, các "bơm" trên màng hồng cầu hoạt động không hiệu quả (mất K<sup>+</sup>, tích nước), gây biến dạng và dễ bị hủy ở lách.

- Do hồng cầu chứa Hb bệnh lý:

Có khoảng trên 40 loại Hb bệnh lý, trong số hàng trăm Hb bất thường (nhưng chưa gây bệnh). Ở đây chỉ nêu vài Hb gây những thiếu máu huyết tán quan trọng nhất.

Hemoglobin, như tên gọi gồm nhân hem kết hợp với globin (bản chất là protein gồm hai chuỗi  $\alpha$  và chuỗi  $\beta$ ). Do vậy, sự bất thường (bệnh lý) của Hb nằm ở phần globin, mà sai sót có nguồn gốc từ gen cấu trúc ở nhân tế bào. Ở người, thai nhi từ tuần thứ 2 - 12 có Hb bào thai (gọi là HbF; F= Foetale). Ở 3 tháng cuối, bắt đầu xuất hiện HbA (A= Adulte). Trẻ sơ sinh thì HbF từ nồng độ cao và sẽ giảm dần sau vài tháng nhường cho HbA làm chức năng vận chuyển oxy và CO<sub>2</sub> trong suốt cuộc sống.

Bệnh do sai sót trong cấu trúc Hb (đa số rơi vào chuỗi  $\beta$ ) thể hiện bằng sự thay một acid amin bằng một acid amin khác, ở một vị trí nhất định.

+ HbS và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm: ở vị trí thứ 6 của chuỗi  $\beta$  đáng lẽ là glutamin thì bị thay bằng một acid amin khác, kỵ nước, là valin (bộ 3 nucleotid GAA, bị thay bằng GUA), và HbA biến thành HbS. Khi bị lấy oxy (ở các mô) HbS bị trùng hợp lại thành các sợi xoắn, dễ kết tinh, do đó làm thay đổi hình thể hồng cầu (hình liềm), dễ kết tụ lại và dễ tan trong các vi mạch. Đây là bệnh di truyền, đa số là dị hợp tử, thiếu máu nhẹ và có thể sống lâu. Nếu là đồng hợp tử thì rất nặng, khó sống sót.

+ HbE: Bệnh quan trọng thứ hai - với 30 triệu bệnh nhân, gặp ở Đông Nam Á, trong đó glutamin ở vị trí thứ 26 của chuỗi  $\beta$  (bị thay bằng lysin).



- + HbC: Glutamin ở vị trí 6 trong chuỗi  $\beta$  bị thay bằng lysin. Thiếu máu nhẹ, lách to.
- + Huyết sắc tố niệu kịch phát về đêm (PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria): xuất hiện ở bệnh nhân có hồng cầu đặc biệt nhạy cảm với bổ thể (bên cạnh những hồng cầu bình thường), nhất là khi pH giảm xuống (về ban đêm). Cơ chế đã được phát hiện: do những đột biến thân (soma) của hồng cầu trong tủy, khiến hồng cầu thiếu nhiều loại protein màng trong đó có loại có chức năng bất hoạt thành phần bổ thể C8. Như vậy đây là bệnh mắc phải đưa đến sự quá mẫn bất thường của một số hồng cầu dưới tác dụng của một vài yếu tố bổ thể, từ đó gây huyết tán. Có mối quan hệ giữa đái huyết sắc tố về đêm với thiếu máu bất sản tủy.
- *Vỡ hồng cầu do nguyên nhân bên ngoài hồng cầu:*
  - Kháng thể chống hồng cầu từ ngoài đưa vào, gặp trong các trường hợp:
    - + Tan máu do truyền máu nhầm nhóm ABO - một tai biến nặng.
    - + Tan máu do khác nhóm ABO giữa mẹ và thai, thường nhẹ. Hay gặp ở những người mẹ có nhóm máu O mà thai thuộc nhóm A hoặc B. Khi hiệu giá kháng thể chống A và B của mẹ cao (sang con) làm ngưng kết và tan hồng cầu ở thai.
    - + Tan máu do truyền nhóm máu "O nguy hiểm". Đó là nhóm O có hiệu giá kháng thể chống A và B rất cao (gấp hàng chục hay trăm lần). Nếu được truyền vào cơ thể có nhóm A, B, AB có thể gây tai biến. Cơ chế tăng hiệu giá kháng thể là do bị mẫn cảm với kháng nguyên A và/hoặc B trong thiên nhiên (có trong một số vaccin hoặc thức ăn).
    - + Tan máu do yếu tố Rh: Nếu mẹ là Rh (-), thai Rh (+) (do di truyền từ cha), khi một số hồng cầu từ thai qua mẹ (do tổn thương của bánh rau khi đẻ) sẽ kích thích cơ thể mẹ sinh ra kháng thể. Những lần sinh thứ hai trở đi kháng thể mẹ qua nhau thai vào máu thai kết hợp với hồng cầu Rh (+) của bào thai gây tan huyết, nhẹ là gây vàng da nặng và độc cho não; nặng là sảy thai hoặc thai chết lưu.
    - Tan máu do cơ chế miễn dịch.

Thiếu máu huyết tán tự miễn có thể xảy ra khi rối loạn chức năng tế bào T ức chế (Ts), hội chứng suy giảm miễn dịch, rối loạn chức năng tuyến ức, các rối loạn phân triển lympho bào, lupus ban đỏ... Ngoài ra, tự kháng thể có thể sinh ra do cảm ứng của thuốc, trong đó thuốc có vai trò hapten.

Cơ chế tan máu chung ở đây, bước khởi phát là kháng thể gắn phần Fab của nó vào kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu, bước tiếp đó, tùy thuộc vào lớp kháng thể (G hay M), độ dày đặc và sự phân bố của kháng nguyên.



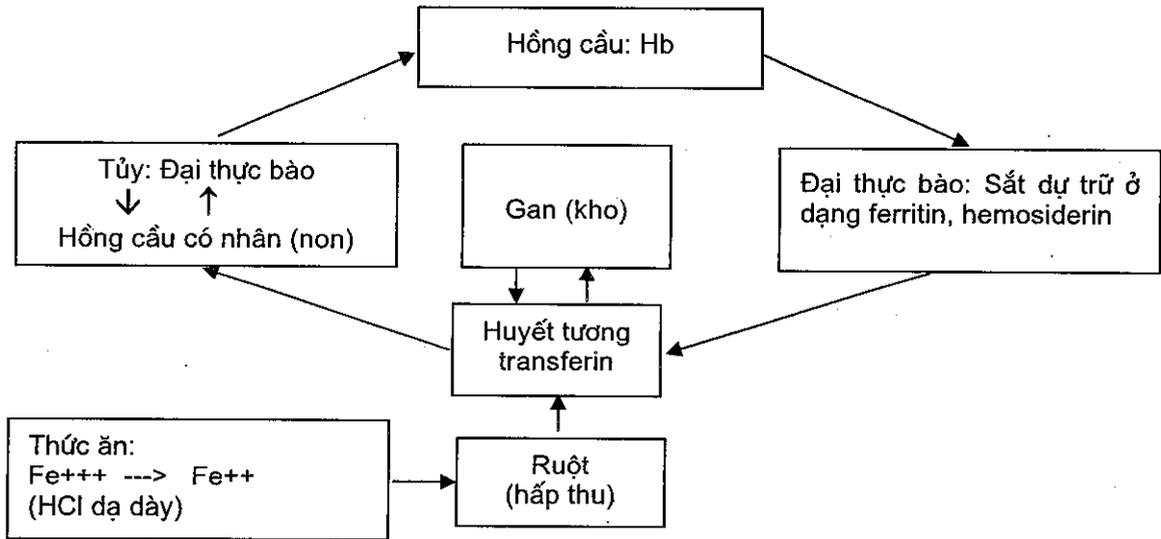
- + Tan máu do IgM: IgM (phân tử lượng 850.000) bao gồm 5 tiểu đơn vị ghép lại, là loại kháng thể dễ gắn với bổ thể, hoạt hóa bổ thể theo đường cổ điển để làm tan hồng cầu (lyse) khi gắn với kháng nguyên trên mặt hồng cầu.. Ngoài ra, phân tử IgM dễ dàng lấp vào các lỗ 20 - 30 nm trên bề mặt hồng cầu, do vậy còn làm ngưng kết chúng, tạo điều kiện cho hệ liên võng bắt giữ và thực bào chúng..
- + Tan máu do kháng thể IgG: vai trò bổ thể chỉ thứ yếu, còn hồng cầu bị thanh lọc khỏi tuần hoàn chủ yếu do đại thực bào của hệ võng nội mô (lách là chính, rồi đến gan, và không đáng kể ở tủy xương). Trong xoang lách và gan, bề mặt đại thực bào rất giàu thụ thể có ái tính cao với phần Fc (tức FcR) của IgG1, IgG2, rồi đến IgG3. Khi mang IgG, hồng cầu sẽ bị các thụ thể nói trên gắn giữ vào bề mặt đại thực bào.
- Do các chất độc gây vỡ hồng cầu, như: hóa chất (phenol, chì, asen); thuốc (quinin, sulfamid...); thảo mộc (nấm độc, dầu thầu dầu ...); động vật (nọc rắn).
- Do ký sinh vật (sốt rét), vi khuẩn (liên cầu, tụ cầu, phế cầu), vi khuẩn kỵ khí, virus (cúm...).
- Do yếu tố vật lý: bỏng nặng, truyền dung dịch nhược trương, đông máu rải rác trong lòng mạch...

*Đặc điểm của thiếu máu tan máu:*

- Thiếu máu đẳng sắc do kho sắt không bị mất.
- Tủy xương tăng sinh mạnh: nhiều hồng cầu lưới, hồng cầu đa sắc và ưa acid. Hemoglobin niệu, có thể gây tắc ống thận bởi trụ hematin.
- Tăng bilirubin tự do trong máu.
- Da và nước tiểu vàng nhẹ, phân rất sẫm màu.
- Tăng nồng độ sắt trong huyết thanh.

*c. Thiếu các nguyên liệu cần cho quá trình tạo máu.*

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



**Sơ đồ 15.1.** Tóm tắt sự lưu chuyển sắt trong cơ thể

**Nhắc lại chuyển hóa sắt.** Trong tổng số khoảng 4g sắt của cơ thể, mỗi ngày có 20 mg tham gia luân chuyển, trong đó 90% là từ các hồng cầu hủy sinh lý giải phóng ra (hầu hết sẽ dùng tái tạo hồng cầu mới), số còn lại thì 2mg tham gia cấu tạo nhân hem và các enzym có sắt trong mọi tế bào cơ thể, cuối cùng khoảng 1 mg thải ra theo phân, nước tiểu, lông, tóc, móng, thượng bì (bong). Mọi hao hụt sẽ được bù đắp bằng cách hấp thu từ thức ăn, trong đó nhu cầu sắt ở phụ nữ trong tuổi kinh nguyệt cao gấp đôi nam giới.

*Huyết tương* là khu đệm, sắt giao lưu giữa các khu vực đều phải qua đây để được transferin vận chuyển. Tế bào phải có thụ thể với transferin để được nhận sắt. Ruột chỉ hấp thu sắt dưới dạng  $Fe^{++}$ , do acid HCl trong dạ dày chuyển thành.

**Bảng 15.1.** Tóm tắt sự tham gia và chức năng của sắt trong tế bào và mô

Protein có sắt	Tế bào/mô	Lượng sắt (mg)	Tỷ lệ (% toàn bộ cơ thể)	Chức năng protein có sắt
Hemoglobin	Hồng cầu	2500	66%	Vận chuyển oxy trong máu
Myoglobin	Cơ	500	13%	Vận chuyển oxy trong cơ
Enzym có hem (như cytochrom...)	Mọi tế bào	50	1,2%	Vận chuyển oxy trong tế bào
Enzym, và các protein không hem	Mọi tế bào	200	5%	Vận chuyển oxy dự trữ cho tế bào
Ferritin, hemosiderin	Gan, lách, tủy	500	13%	Dự trữ sắt cho toàn cơ thể
Transferin	Huyết tương, dịch ngoại bào	14	< 1%	Vận chuyển sắt
Cộng		3800	99%	

Hình ảnh ở máu ngoại vi do thiếu sắt là hồng cầu mỏng, nhỏ, nhạt màu. Giảm rõ rệt (và giảm theo cùng một tỷ lệ) các chỉ số thể tích trung bình hồng cầu (MCV: Mean corpuscular volum), lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH: Mean corpuscular hemoglobin) và nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration). Nếu lượng Hb dưới 60g/l sẽ xuất hiện các hồng cầu đa hình, méo mó. Trong tủy, rất giàu tế bào nguyên hồng cầu nhưng phần lớn chỉ phát triển tới giai đoạn đa sắc, vì thiếu Hb để chuyển sang giai đoạn sau (bình sắc).

Nồng độ sắt huyết thanh giảm rõ rệt, còn transferin tăng cao do phản ứng sản xuất thích nghi của gan.

*Nguyên nhân thiếu sắt:* Do cung cấp không đủ (trẻ bú quá lâu không ăn dặm), do mắc các bệnh đường tiêu hóa làm cho không hấp thụ được, do rối loạn chuyển hóa sắt (thiếu năng gan, nhiễm khuẩn...), do nhu cầu cao (có thai, đẻ...) và do mất máu.

Đặc điểm của thiếu máu do thiếu sắt (xem thiếu máu do mất máu mạn tính).

Hậu quả: cơ thể thiếu oxy, rối loạn oxy hóa tế bào dẫn đến giảm khả năng hoạt động của các cơ quan, giảm sức khỏe, đối với phụ nữ có thai thiếu máu do thiếu sắt là một đe dọa sản khoa: hay bị đẻ non, chảy máu sau đẻ, thai nhi thiếu cân...

- *Thiếu protid:* protid là thành phần quan trọng tham gia vào cấu tạo hồng cầu (màng, bào tương, hemoglobin...). Thiếu protein hoặc thiếu một số acid amin như tryptophan, lysin, methionin, glycine, cystin sẽ gây thiếu máu.
- *Thiếu vitamin:* vitamin C cần cho hấp thu sắt, vitamin B2, B6 tham gia tổng hợp hemoglobin, vitamin B12 và acid folic tham gia tổng hợp acid nucleic.

Thiếu máu do thiếu vitamin B12, hoặc thiếu folat (vitamin B9): Trước đây, bệnh phổ biến ở những người viêm teo dạ dày, mà cơ chế là thiếu "yếu tố nội" (thực chất là chất nhày ở niêm mạc) khiến "yếu tố ngoại" (vitamin B12) không được bảo vệ. Nơi dự trữ vitamin B12 là gan; trường hợp gan suy nặng (tế bào nhu mô chỉ còn 20%) cũng có thể xuất hiện hồng cầu khổng lồ trong máu, nếu người bệnh không được bổ sung vitamin này. Theo cơ chế trên, mặc dù hiếm gặp, có một số thuốc có thể gây cảm ứng ức chế tổng hợp DNA, hoặc do bẩm sinh (ví dụ tế bào không sử dụng được vitamin B12) cũng có thể đưa đến thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

Hai vitamin trên theo thứ tự tham gia tổng hợp acid thymidilic (d-TMP) vốn là tiền thân của thymin (một cấu phần đặc trưng của DNA, so với RNA). Nói vắn tắt, enzym chuyển nhóm methyl (methyltransferase) tới acid - uridilic để tạo ra acid thymidilic phụ thuộc vào hai vitamin trên (vai trò coenzym).



#### *d. Thiếu máu do bệnh lý của tủy xương*

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

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

#### **1.3.1. Tăng thông khí**

Tùy mức độ thiếu oxy (làm trung tâm hô hấp bị kích thích) mà biểu hiện bằng thông khí bình thường (ví dụ ở người thiếu máu nhẹ ngồi nghỉ) hay tăng lên.

#### **1.3.2. Tăng lưu lượng tuần hoàn**

Do tình trạng thiếu oxy kích thích cơ tim và các cảm thụ quan khác, có tăng nhịp tim và tăng sức co bóp, huy động máu dự trữ ở gan và lách vào vòng tuần hoàn, phân bố lại máu ưu tiên máu cho các cơ quan quan trọng như tim, não. Hậu quả là tim giảm khả năng thích nghi, to ra (gây hở van chức năng), tiến tới suy tim.

#### **1.3.3. Tăng tận dụng oxy ở mô**

Bình thường, các mô kịp lấy 30% lượng oxy do động mạch mang tới (chỉ số sử dụng oxy chung là 0,3). Khi thiếu máu chỉ số này có thể tăng tới 0,85. Tuy nhiên, nếu tổng lượng oxy trong máu quá thấp thì sự tận dụng trên vẫn không thể bù đắp, sớm nhất thể hiện ở não, tim, cơ bắp... (là những cơ quan vốn có chỉ số sử dụng oxy cao).

#### **1.3.4. Tủy xương tăng sản xuất hồng cầu**

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

## **2. RỐI LOẠN TẠO BẠCH CẦU**

### **Nhắc lại về mô bạch cầu**

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

- Dòng bạch cầu hạt (granulocyte)
- Dòng bạch cầu lympho (lymphocyte)



- Dòng bạch cầu đơn nhân (monocyte)

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

- *Dòng bạch cầu hạt:*

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

- Bạch cầu hạt trung tính có chức năng thực bào do chúng chứa nhiều enzym thủy phân tiêu protid, glucid. Bạch cầu hạt bị hủy giải phóng ra nhiều chất có tác dụng gây sốt (sốt nội sinh).
- Bạch cầu hạt ưa acid cũng có nhiều enzym trong bào tương, nên chúng cũng có chức năng thực bào và tham gia vào điều hòa miễn dịch nhờ việc tiết ra histaminase. Bạch cầu hạt ưa acid còn chứa MBP (Major Basic Protein), ECP (Eosinophile Cationic Protein), neurotoxin có khả năng gây tổn thương tổ chức.
- Bạch cầu hạt ưa base giàu heparin và histamin nên có vai trò điều hòa tính thấm thành mạch, đông máu và phản ứng quá mẫn nhanh.

- *Dòng bạch cầu đơn nhân:*

Tiền mono bào ở tủy xương là tiền thân của bạch cầu đơn nhân to (monocyte). Bạch cầu đơn nhân to di chuyển trong máu thời gian rất ngắn (32 giờ), rồi tới tất cả các tổ chức thực hiện chức năng thực bào và được gọi là đại thực bào. Monocyt chiếm 3-8% tổng số bạch cầu máu ngoại vi, chúng tham gia vào quá trình thực bào xử lý và trình diện kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch.

- *Dòng bạch cầu lympho:*

Tiền thân của bạch cầu lympho là tế bào gốc được sinh ra từ tủy xương. Hạch, lách và mô lympho liên kết niêm mạc là nơi trú ngụ và tập trung. Nhờ kháng nguyên kích thích mà các tế bào này tiếp tục phân triển thành các tế bào có hiệu lực. 80% sống trên 140 ngày, 20% sống từ 3 - 4 ngày.

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

- *Bạch cầu hạt và mono bào*

Tế bào gốc biệt hóa thành các tế bào đầu dòng của các dòng bạch cầu hạt và monocyt. Các cytokin có tác dụng kích thích tạo hai dòng này là IL-3, IL-5, IL-6, G-CSF (Granulocyte-Colony stimulating factor), GM-CSF (Granulocyte macrophage-Colony stimulating factor), M-CSF (Macrophage - Colony stimulating factor).



- *Bạch cầu lympho*

Tế bào gốc định hướng dòng lympho bắt nguồn từ tế bào gốc đa năng. Dưới tác dụng của IL-3 tế bào biệt hóa thành tiền lympho T, đi đến tuyến ức. Tại đây, nhờ một số interleukin (IL-2, IL-4...) chúng biệt hóa thành lympho T trưởng thành có thẩm quyền miễn dịch (TCD4, TCD8).

Tiền lympho B biệt hóa thành B chín, rồi tương bào, nhờ một số interleukin (IL-3, IL-4)

## 2.1. Rối loạn tạo bạch cầu

### 2.1.1. Rối loạn không ác tính của dòng bạch cầu

*a. Tăng bạch cầu:* Khi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi trên 10 G/l.

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

*b. Giảm bạch cầu.*

- Giảm bạch cầu hạt trung tính gặp trong nhiễm trùng huyết, lao kê, thương hàn, sốt rét, nhiễm độc (benzen, arsen, thủy ngân...) sau chiếu xạ, hóa chất, nhiễm virus cúm, sốt xuất huyết.
- Giảm bạch cầu hạt ưa acid trong trường hợp stress, nhiễm trùng nặng, suy tủy, sau điều trị ACTH và corticoid.
- Giảm lympho bào: nhiễm HIV, AIDS và sau khi dùng corticoid.
- Giảm bạch cầu hạt ưa base gặp khi sử dụng heparin kéo dài, tiêm ACTH và corticoid.
- Giảm mono bào ít gặp, chỉ có thể gặp khi nhiễm khuẩn huyết lâu ngày có thể trạng yếu.

### 2.1.2. Rối loạn ác tính của dòng bạch cầu (*bệnh bạch cầu: Leucose*).

*a. Khái niệm:* Bệnh bạch cầu là bệnh ác tính của các tế bào bạch cầu ở máu ngoại vi và tủy xương.



### *b. Bệnh nguyên và bệnh sinh.*

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

*c. Định tên và xếp loại bệnh bạch cầu:* Dựa vào 3 tiêu chuẩn.

- Theo tổ chức bị bệnh: Bệnh bạch cầu dòng tủy (myeloleucose), bệnh bạch cầu dòng lympho (lympholeucose), bệnh bạch cầu dòng mono (reticuloose).
- Theo quá trình tiến triển của bệnh: Thể cấp tính với đặc điểm tế bào non chiếm đa số (50-80%) tổng số bạch cầu, hiếm có những thể trung gian. Vì vậy có một khoảng trống (khoảng trống bạch cầu) giữa tế bào non và trưởng thành. Thể mạn tính với đặc điểm là sự phát triển của tế bào không bị chặn lại ở giai đoạn non. Trong máu có đủ các bạch cầu từ non đến trưởng thành nên không có khoảng trống bạch cầu.
- Theo số lượng bạch cầu: Số lượng bạch cầu trong bệnh bạch cầu thường tăng cao nhưng cũng có trường hợp bạch cầu không tăng mà còn giảm dưới mức bình thường.

## **3. RỐI LOẠN CẤU TẠO TIỂU CẦU**

### **3.1. Nhắc lại về tạo tiểu cầu**

Tiểu cầu là thành phần hữu hình nhỏ nhất của máu, được sinh ra từ mẫu tiểu cầu ở tủy xương. Ra máu, đó là những mảnh vỡ của tiểu cầu mẹ, không có nhân nhưng có một hệ thống enzym phong phú tham gia vào quá trình cầm máu sinh lý: gồm: a) cầm máu ban đầu (làm bền thành mạch, hình thành nút Hayem, giải phóng chất co mạch...); b) đông máu (giải phóng yếu tố đàn hồi sợi huyết, yếu tố hình thành thromboplastin, yếu tố chống heparin); và c) co cục máu do tiểu cầu tiết retractozym, số lượng tiểu cầu bình thường từ 150 - 300 G/l.

### **3.2. Các yếu tố tác động lên quá trình biệt hóa tiểu cầu**

Từ tế bào gốc biệt hóa thành BFU-MK, rồi tiếp tục phân chia 4-5 lần để thành mẫu tiểu cầu chịu sự điều chỉnh của GM-CSF, G-CSF, TPO, IL-6.

Quá trình đông máu và chống đông máu:

Để giữ cho dòng máu lưu thông, tránh hiện tượng đông máu lan tràn khi đã hình thành quá trình đông máu thì hai hiện tượng đông máu và chống đông máu cùng song song xảy ra và cân bằng nhau.



Quá trình đông máu bao gồm các hiện tượng đông máu và cơ cục máu. Quá trình chống đông máu nhờ sự lạnh lạnh của thành mạch, hình thành chất chống thromboplastin, thrombin và plasmin.

### 3.3. Những rối loạn quá trình đông máu và chống đông

Rối loạn quá trình đông máu và chống đông thể hiện ở hai hiện tượng là giảm đông và tăng đông. Nguyên nhân gây nên các rối loạn này rất phức tạp: Do tổn thương thành mạch, những bệnh lý bẩm sinh và mắc phải gây chảy máu. Do giảm số lượng tiểu cầu hoặc số lượng tiểu cầu bình thường nhưng hình thái tiểu cầu thay đổi nhiều làm cho chất lượng của tiểu cầu không hoàn chỉnh.

Do rối loạn các yếu tố đông máu:

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

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

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

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày nơi sinh, nơi hủy của hồng cầu, từ đó định nghĩa thiếu máu?
2. Hồng cầu lưới là loại hồng cầu ở giai đoạn nào của quá trình trưởng thành của hồng cầu? Tỷ lệ % hồng cầu lưới ở máu ngoại vi nói lên điều gì?
3. Có những cách phân loại thiếu máu nào thường được đề cập?
4. Trình bày phân loại thiếu máu theo nguyên nhân?
5. Nguyên nhân, đặc điểm của thiếu máu do chảy máu?
6. Trình bày một số nguyên nhân làm hồng cầu dễ vỡ gây thiếu máu ?
7. Trình bày một số yếu tố ngoài hồng cầu làm hồng cầu vỡ gây thiếu máu?
8. Đặc điểm thiếu máu do tan máu?
9. Nguyên nhân đặc điểm thiếu máu do thiếu sắt?
10. Phân tích các thích nghi của cơ thể khi thiếu máu?
11. Hãy nêu cách đặt tên và xếp loại bệnh bạch cầu?
12. Hãy nêu vai trò của tiểu cầu trong đông máu?

## SINH LÝ BỆNH HÔ HẤP

### MỤC TIÊU

1. Trình bày nguyên nhân, cơ chế, hậu quả của rối loạn thông khí.
2. Giải thích cơ chế, hậu quả của các rối loạn khuếch tán.
3. Trình bày phân loại, biểu hiện của suy hô hấp.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

#### 1.1. Khái quát chức năng hô hấp

Chức năng chính của bộ máy hô hấp là trao đổi khí với môi trường: lấy oxy của không khí cung cấp cho mọi tế bào của cơ thể và thải khí dioxyd carbon ( $\text{CO}_2$ ) ra ngoài dưới sự điều hòa của trung tâm hô hấp nằm ở hành não và cầu não (gồm 3 nhóm neuron tạo thành 3 trung tâm: hít vào, thở ra và điều chỉnh). Thông qua chức năng trao đổi khí, bộ máy hô hấp tham gia điều hòa thân nhiệt và điều hòa pH máu. Ngoài ra, phổi còn một số chức năng khác:

- Chức năng chuyển hóa: chuyển hóa protid (phổi có nhiều protease tiêu protid), chuyển hóa lipid (phổi giàu phospholipid tạo chất surfactant chống sức căng bề mặt, giữ cho phổi có tính đàn hồi ổn định), chuyển hóa nước (phổi thải khoảng 500ml nước /24 giờ).
- Chức năng đông máu: phổi giàu thromboplastin (dễ hình thành cục máu đông ở các bệnh nhân ung thư phổi), phổi tạo chất hoạt hóa chuyển plasminogen thành plasmin (gây chảy máu trong các trường hợp chấn thương lồng ngực, sau phẫu thuật phổi).
- Chức năng miễn dịch: tại khí phế quản có hệ thống mô lympho phong phú, có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch (cả đáp ứng không đặc hiệu và đáp ứng đặc hiệu).

Quá trình hô hấp được chia thành 4 giai đoạn.



### **1.1.1. Giai đoạn thông khí**

Thông khí là giai đoạn không khí từ ngoài vào đến phế nang và ngược lại. Thông khí được thể hiện bằng hai động tác luân phiên hít vào và thở ra. Trong động tác hít vào các cơ hô hấp co lại (tốn năng lượng) làm cho lồng ngực dãn nở, nhờ vậy tạo ra áp lực âm trong phế nang có tác dụng đưa không khí vào phổi. Sau đó lồng ngực thụ động xẹp xuống đẩy chất khí ra ngoài (thở ra). Thông khí nhằm đổi mới không khí ở phế nang để  $p\text{CO}_2$  ở khí cận không tăng lên và  $p\text{O}_2$  không giảm xuống.

### **1.1.2. Giai đoạn khuếch tán**

Là sự trao đổi khí giữa phế nang và máu (oxy từ phế nang vào mao mạch phổi,  $\text{CO}_2$  từ mao mạch phổi ra phế nang), qua cái gọi là màng khuếch tán (gồm vách phế nang và vách mao mạch...v.v.). Mức chênh lệch áp suất chất khí hai bên màng, tổng diện tích vách phế nang, độ dày của nó và độ hòa tan từng chất khí quyết định tốc độ khuếch tán mỗi loại khí. Thông khí và khuếch tán được gọi là hô hấp ngoài. Bệnh hô hấp theo quan niệm chung chính là bệnh của hô hấp ngoài.

### **1.1.3. Giai đoạn vận chuyển**

Là quá trình vận chuyển oxy từ phế nang đến các tế bào và vận chuyển  $\text{CO}_2$  từ các tế bào về phế nang. Hiệu quả của giai đoạn vận chuyển phụ thuộc vào chức năng máu và tuần hoàn.

### **1.1.4. Giai đoạn trao đổi qua màng tế bào và hô hấp tế bào**

Hô hấp tế bào: sự sử dụng oxy trong tế bào để tạo ra năng lượng cho hoạt động tế bào. Tại màng tế bào, có sự thu nhận oxy và đào thải  $\text{CO}_2$ , phụ thuộc vào phân áp mỗi chất khí ở hai bên màng tế bào, thực chất là phụ thuộc vào cường độ hô hấp bên trong tế bào. Hai giai đoạn sau thuộc hô hấp trong, đã được đề cập ở bài Sinh lý bệnh máu, tuần hoàn và Sinh lý bệnh tế bào (xem các bài đó).

## **1.2. Thăm dò chức năng hô hấp ngoài**

### **1.2.1. Thăm dò khả năng thông khí**

Dùng hô hấp kế, ta đo được: a) các thể tích khí trao đổi giữa phổi với môi trường (ml hay lít) để đánh giá khối nhu mô phổi, và b) các lưu lượng khí (ml/giây, hay lít/phút) để đánh giá sự thông thoáng của đường hô hấp. Có ba thông số cơ bản, hay dùng là:

- Dung tích sống (VC: Vital Capacity): lượng khí tối đa mà phổi có thể trao đổi trong một nhịp thở với bên ngoài, nói một cách khác, đó là thể tích thở ra hết mức sau khi đã hít vào hết mức. Nó nói lên số lượng phế nang



đang hoạt động. Nếu giảm rõ rệt, đó là rối loạn thông khí thuộc nhu mô phổi và được gọi là rối loạn do hạn chế (thu hẹp) của khối nhu mô phổi. VC bao gồm:

- + Thể tích hít vào dự trữ (hít vào hết mức sau khi đã hít vào bình thường).
- + Thể tích thở ra dự trữ (thở ra hết mức sau khi đã thở ra bình thường);
- + Thể tích lưu thông (hít vào, hay thở ra bình thường, khi cơ thể nghỉ).
- Thể tích tối đa/giây (FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in 1st second, trước đây gọi là VEMS): là lượng khí tối đa có thể “tống” ra được trong giây đầu tiên, nói một cách khác, đó là thể tích khí thở ra trong giây đầu tiên khi cố gắng thở ra với cường độ tối đa (sau khi đã hít vào đầy phổi). Nó nói lên sự thông thoáng của đường dẫn khí. Các hô hấp kế hiện nay còn cho phép đo tốc độ dòng khí (lưu lượng) ở thời điểm 0,25; 0,5 hay 1,5 giây do vậy, ngoài FEV<sub>1</sub>, ta còn có FEV<sub>0,25</sub>; FEV<sub>0,5</sub>... để thêm thông tin về sự thông thoáng đường dẫn khí. Nếu FEV giảm thì đó là rối loạn thông khí do tắc nghẽn.
- Chỉ số Tiffeneau (gọi theo tên người đề xuất): là tỷ lệ FEV<sub>1</sub>/VC. Người bình thường, không phụ thuộc chiều cao, cân nặng, hay tuổi, có chỉ số Tiffeneau là 0,75 - 0,80 (hay 75%-80%). Nó nói lên một cơ thể bình thường nếu cố gắng hết mức thì trong vòng một giây phải “tống” ra được 3/4 hay 4/5 lượng khí đã hít vào đầy phổi.

### 1.2.2. Thăm dò chức năng khuếch tán

- Gián tiếp. Đo pCO<sub>2</sub> và pO<sub>2</sub> ở máu có thể suy ra khả năng khuếch tán. Nếu có thể, so sánh hai chỉ số này ở máu với ở phế nang thì thêm chính xác. Bình thường, pO<sub>2</sub> máu động mạch không dưới 95 mmHg, còn pCO<sub>2</sub> máu tĩnh mạch không vượt 40 mmHg.
- Trực tiếp, không thể dùng oxy, vì oxy khuếch tán từ phế nang vào máu bị tiêu thụ không cố định ở một mức nào (mà tùy theo nhu cầu ở từng thời điểm). Do vậy, người ta dùng các chất khí khác thay cho oxy. Hiện nay, khí CO nồng độ cực loãng (pCO cực thấp) được nhiều người dùng để đo độ khuếch tán của nó từ phế nang vào máu, gọi là D<sub>L</sub>CO (diffusing capacity of the lung for CO). Từ đó quy đổi ra sự khuếch tán oxy, biết rằng hệ số khuếch tán của CO gấp 1,23 lần so với oxy. Bình thường, mỗi phút có 17 ml khí CO được khuếch tán từ phế nang vào máu nếu chênh lệch áp suất của khí này giữa phế nang và máu là 1 mmHg. Ta có: D<sub>L</sub>CO = 17 ml/phút/mmHg. Kết quả này nhân với 1,23 sẽ thành khả năng khuếch tán của oxy: D<sub>L</sub>O<sub>2</sub> = 20 ml/phút/mmHg.

## 2. RỐI LOẠN HÔ HẤP

### 2.1. Rối loạn quá trình thông khí

Quá trình thông khí được đảm bảo là nhờ hai điều kiện: không khí thở bình thường (về thành phần các khí và áp lực riêng phần của chúng) và hoạt động tốt của bộ máy hô hấp. Khi một trong hai điều kiện đó thay đổi sẽ gây rối loạn thông khí.

- Khí thở: thể tích khí thở phải đủ, tỷ lệ các khí trong khí thở phải bình thường (oxy: 20,96%, CO<sub>2</sub>: 0,04%, nitơ: 75%), áp lực riêng phần của các khí phải bình thường (áp lực riêng phần = áp suất khí quyển x tỷ lệ % của khí đó).
- Bộ máy hô hấp (lồng ngực, cơ liên sườn, xương sườn, cột sống, màng phổi và phổi) phải bình thường.

#### 2.1.1. Rối loạn thông khí do thay đổi khí thở

Nếu phân áp oxy trong khí thở không cao hơn phân áp oxy trong máu tiểu tuần hoàn do động mạch phổi đưa tới, thì không thể có sự trao đổi ở vách phế nang. Trường hợp trong khí thở có lẫn các chất khí có ái lực cao với hemoglobin sẽ xảy ra tranh chấp Hb, cũng có thể đưa đến đói oxy.

##### a. Rối loạn thông khí do độ cao

Khi lên cao, tỷ lệ % các chất khí trong không khí thở không thay đổi, nhưng áp lực không khí giảm đi và phân áp mỗi chất khí thành phần cũng giảm đi tương ứng (bảng 16.1).

**Bảng 16.1.** Giảm áp suất khí thở khi lên cao

Độ cao	Áp suất khí quyển (mmHg)	Áp suất riêng phần (mmHg)	
		Oxy	Dioxyd carbon
Mặt biển = 0 m	760	159	0,3
2000 m	600	126	0,24
4000 m	450	94	0,18
10.000 m	150	31,4	0,006

Nếu đột ngột lên cao 3000 mét, ví dụ bằng khí cầu, cơ thể bắt đầu thiếu oxy (khó thở) vì phân áp oxy ở đó (~120 mmHg) không đủ tạo ra hiệu số khuếch tán cần thiết để oxy vào máu theo nhu cầu. Nếu phân áp oxy dưới 100 mmHg (độ cao 4000 mét), quá trình khuếch tán oxy vào máu sẽ giảm rõ rệt, cơ thể thiếu oxy nặng hơn, biểu hiện bằng: mỗi mét, khó thở, chóng bưng,



buồn nôn... tuy nhiên sẽ thích nghi dần. Sau nhiều lần lên cao, hoặc sống lâu trên cao, cơ thể sẽ dễ dàng chịu đựng, kể cả độ cao 5000 mét. Đây là độ cao tối đa con người có thể chịu đựng mà chưa cần thở thêm oxy nguyên chất.

Trường hợp được đưa lên cao 6000 m hay hơn nữa, phải được thở thêm bằng bình oxy đem theo và ở độ cao 10.000 mét (áp suất còn 150 mmHg), phải thở oxy nguyên chất mới đủ. Nếu không, cơ thể thoát đầu phản ứng bằng thở nhanh, để lấy được oxy nhiều hơn, nhưng kèm theo đó cũng thải  $\text{CO}_2$  nhiều hơn (tức là mất nguồn kích thích trung tâm hô hấp), sau sẽ chuyển sang thở chậm và đi vào hôn mê do não thiếu oxy. Thời gian cầm cự phụ thuộc vào trạng thái chuyển hóa của cơ thể (nếu hưng phấn thần kinh, cường giao cảm, ưu năng giáp... sẽ càng nhanh thiếu oxy).

Trường hợp những người leo núi, cần luyện tập tăng dần độ cao, đồng thời đem theo oxy. Khi thiếu oxy, cơ thể không chuyển sang thở chậm vì nguồn  $\text{CO}_2$  được tạo ra rất lớn khi cơ thể hoạt động cơ bắp.

Đặc điểm bệnh lên cao:

- Trong không khí thở: áp lực riêng phần oxy và  $\text{CO}_2$  đều giảm là do áp suất khí quyển giảm, tỷ lệ % và các khí không thay đổi.
- Trong máu: giảm cả oxy và  $\text{CO}_2$ .
- Tình trạng bệnh phụ thuộc:
  - + Trạng thái thần kinh: thần kinh hưng phấn, khả năng chịu đựng kém, các rối loạn xảy ra sớm và nặng. Thần kinh ức chế, khả năng chịu đựng tốt hơn, lâu hơn, diễn biến không rầm rộ.
  - + Độ cao: càng lên cao thì biểu hiện bệnh càng nặng.
  - + Tình trạng có hay không có hoạt động cơ bắp: khi có hoạt động cơ bắp, sản sinh nhiều sản phẩm acid (acid lactic...) gây nhiễm toan nên dễ mệt mỏi hơn.

*b. Rối loạn thông khí do không khí tù hãm và do ngạt.*

Một cơ thể (70 kg) khi nghỉ vẫn cần mỗi phút ~240 ml oxy, hay trên 300 lít/ngày. Nếu hô hấp trong khí quyển hẹp và tù hãm, oxy sẽ nhanh hay chậm bị cạn dần, đồng thời  $\text{pCO}_2$  tăng dần. Tình trạng này cũng phản ánh vào máu: nếu  $\text{pO}_2$  quá thấp hay  $\text{pCO}_2$  quá cao ở máu có thể đưa đến tổn thương não và liệt trung tâm hô hấp mà chết.

Khi bị ngạt, về bản chất cũng tương tự như trên: đó là khi đường dẫn khí hoàn toàn bị tắc nghẽn (cơ thể chỉ còn tiếp xúc với 120 ml không khí trong đường dẫn khí) hoặc khi dung tích môi trường thở hết sức hạn hẹp khiến phân áp oxy ở đó rất nhanh chóng hạ xuống 70 mmHg (ngang ở máu tĩnh mạch). Trên thực tế, ngạt xảy ra khi bị tai nạn lấp hầm mỏ, buồng kín, dị vật đường thở, phù phổi cấp và nhiều nguyên nhân khác.



Khi ngạt, sự sống còn của cơ thể cũng bị đe dọa do  $pO_2$  quá thấp, nhất là do  $pCO_2$  quá cao trong máu. Cả hai trường hợp, không khí tù hãm và ngạt, có phần giống như tai nạn khi lên cao ở chỗ cơ thể đối oxy; nhưng khác ở chỗ  $CO_2$  trong máu tăng lên, mà không giảm như tai nạn lên cao. Do vậy, nạn nhân thở sâu và nhanh cho tới khi trung tâm hô hấp bị nồng độ cao  $CO_2$  làm cho tê liệt.

Trong môi trường tù hãm, khi tỷ lệ oxy từ 21% thể tích khí thở chỉ còn 12 hay 14% và tỷ lệ  $CO_2$  đạt 6 hay 8% thì các triệu chứng bệnh lý xuất hiện: khó thở, và thở nhanh, sâu, do trung tâm hô hấp bị kích thích quá mức, nhức đầu, mệt mỏi... Nếu tỷ lệ oxy chỉ còn 8% (tương ứng áp suất 55 - 50 mmHg) và tỷ lệ  $CO_2$  lên tới 12% thì cơ thể chết.

Khi kẹp khí quản động vật thí nghiệm, người ta thấy ngạt diễn biến qua 3 giai đoạn.

- Giai đoạn kích thích

Trung tâm hô hấp bị kích thích cao độ, nạn nhân thở sâu và nhanh, đồng thời huyết áp tăng cao, tăng nhịp tim, tăng trương lực cơ. Nếu giải tỏa ngạt kịp thời, cơ thể nhanh chóng tự hồi phục mà không cần hô hấp nhân tạo.

- Giai đoạn ức chế

Hô hấp chậm lại, đôi khi tạm ngừng thở, huyết áp hạ, tim yếu, thần kinh lâm vào trạng thái ức chế ngày càng sâu (đi vào mê man) có hiện tượng tự động tiểu tiện và đại tiện (do mở cơ vòng). Cuối giai đoạn này có co giật. Để cứu chữa, phải hỗ trợ hô hấp vì con vật (hay nạn nhân) không thể tự thở, do vậy cấp cứu càng muộn càng khó khăn.

- Giai đoạn suy sụp

Vỏ não và trung tâm hô hấp cũng như các trung tâm quan trọng khác tổn thương, hoặc tê liệt, hầu như không thể hồi phục. Các phản xạ quan trọng đều mất (đồng tử giãn và không co lại khi chiếu sáng). Cuối cùng là thở ngáp cá và chết. Sự cứu chữa cần hết sức kiên nhẫn, vẫn có một tỷ lệ sống.

Đặc điểm bệnh ngạt:

- + Trong không khí thở: áp lực riêng phần  $CO_2$  tăng, áp lực riêng phần oxy giảm (do tỷ lệ % oxy giảm, áp suất khí quyển không thay đổi).
- + Trong máu: giảm oxy và tăng  $CO_2$ .

### **2.1.2. Rối loạn thông khí do các bệnh của bộ máy hô hấp**

Hoạt động cơ học bình thường của bộ máy hô hấp đảm bảo không khí từ ngoài vào đến phế nang. Đó là nhờ hoạt động nhịp nhàng của các cơ hô hấp, sự lành lặn của lồng ngực và sự thông thoáng của khí phế quản.



a. *Liệt các cơ hô hấp*: Liệt cơ hô hấp thường gặp trong 4 trường hợp:

Liệt thể cao do các dây thần kinh tủy sống bị hư hại. Có thể là liệt cơ xương sườn, cơ hoành hay cơ cổ.

Viêm đa dây thần kinh.

Các bệnh của cơ ngực.

Tổn thương cột sống khu vực cổ lưng. Khi liệt nhẹ thì thông khí giảm,  $pCO_2$  máu tăng, còn  $pO_2$  giảm; có khi không biểu hiện rối loạn nếu cơ thể nghỉ.

b. *Tổn thương lồng ngực*: như khi gãy xương sườn, vẹo cột sống và nhất là khi có tràn khí, tràn dịch màng phổi.

Tràn khí màng phổi. Do chấn thương thủng màng phổi (vết thương hở, rách nhu phổi làm thông phế quản với màng phổi (nơi có áp lực âm). Nhu mô phổi sẽ xẹp lại và hạn chế diện tích hô hấp của phổi. Nếu tràn khí màng phổi kiểu có van, nghĩa là không khí càng ngày càng vào màng phổi nhiều hơn thì sẽ đẩy trung thất sang một bên, đẩy cơ hoành xuống dưới, gây ra hội chứng trung thất.

Tràn dịch màng phổi. Là tình trạng có dịch lỏng trong khoang màng phổi. Dịch thấm có ít albumin (tràn dịch do suy tim, suy dinh dưỡng, bệnh thận nhiễm mỡ), còn dịch tiết chứa nhiều albumin (tràn dịch do lao, ung thư), có thể có mủ (tràn dịch do nhiễm khuẩn) hoặc có máu (tràn dịch do ung thư). Tràn dịch màng phổi ngăn cản nhu mô phổi nở ra trong thì hít vào và do đó hạn chế, gây khó thở vào, thiếu oxy.

c. *Chướng ngại đường hô hấp*

- Chướng ngại đường hô hấp trên: phù họng, u đường hô hấp trên, bạch hầu, áp xe hầu.
- Chướng ngại đường hô hấp dưới: thường gặp nhất là hen phế quản và viêm phổi.

*Hen phế quản* là một bệnh dị ứng hay gặp. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là các cơn khó thở do co thắt cơ trơn phế quản kết hợp với tình trạng phù nề và xuất tiết làm hẹp đường ra vào của không khí, đặc biệt là khó thở ra.

*Viêm phổi* là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính của các phế quản nhỏ, phế nang và mô liên kết. Tại ổ viêm một phần nhu mô phổi bị tổn thương, các phế nang đông đặc và không có không khí tới. Do đó, tại những vùng này có tình trạng rối loạn thông khí rõ rệt.

## 2.2. Rối loạn quá trình khuếch tán

Phế nang vừa trao đổi khí với bên ngoài (bằng thông khí, chủ động), vừa trao đổi khí với bên trong (bằng khuếch tán, thụ động). Điều kiện để hoàn thành chức năng khuếch tán gồm:



- Đầu vào: Áp lực oxy ở phế nang phải cao hơn và áp lực khí dioxyd carbon phải thấp hơn các chỉ số này ở máu. Chính quá trình thông khí nhằm luôn luôn “đổi mới” khí trong phế nang đã giúp đảm bảo điều kiện này.
- Đầu ra: Máu ở mao mạch quanh phế nang phải luôn luôn được đổi mới để sẵn sàng tiếp nhận oxy và đào thải dioxyd carbon.
- Bản thân màng khuếch tán: Phải đủ rộng và đủ mỏng để đảm bảo số lượng và tốc độ các khí khuếch tán qua màng.

Mức độ khuếch tán (D) của một chất khí qua màng phụ thuộc vào 5 yếu tố mà người ta phải đưa vào công thức để tính toán:

$$D = \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}}$$

- + Hiệu số áp lực khuếch tán ( $\Delta P$ ): sự chênh lệch áp lực khí ở hai bên màng càng lớn, lưu lượng khuếch tán càng lớn.
- + Diện tích màng (S): càng rộng, lưu lượng khuếch tán càng lớn.
- + Độ dày màng (d): càng nhỏ, lưu lượng khuếch tán càng lớn.
- + Phân tử lượng (MW): càng nhỏ, lưu lượng khuếch tán càng lớn.
- + Độ hòa tan (A): càng tăng, lưu lượng khuếch tán càng lớn.

Đối với chức năng khuếch tán ở phổi, đáng lưu ý là:

- Các thông số MW và A là không đổi trong khuếch tán khí từ phổi vào máu;
- Các thông số thay đổi do bệnh lý là:  $\Delta P$ , d, và S, sẽ được phân tích ở dưới;
- Độ hòa tan của  $CO_2$  là 0,57, gấp 20 lần so với của oxy (0,024), do vậy hiệu số áp lực  $CO_2$  chỉ cần bằng 1/20 của oxy cũng đủ để phổi đào thải hàng ngày một thể tích  $CO_2$  tương đương thể tích oxy hấp thu vào cơ thể.

### 2.2.1. Rối loạn khuếch tán do giảm diện tích màng trao đổi.

Chỉ diện tích chức năng mới có ý nghĩa trong khuếch tán. Đó là diện tích vách phế nang được thông khí tốt và được hệ tiểu tuần hoàn tưới máu đầy đủ. Như vậy, diện tích khuếch tán có thể được xem là diện tích tiếp xúc của các phế nang (được lưu thông khí tốt), với các mao mạch phổi (được lưu thông máu tốt).

- Giảm diện khuếch tán do giảm khối nhu mô phổi

Gặp trong trường hợp: bị cắt thùy hay lá phổi, thiếu chất surfactant (ở trẻ đẻ non, hoặc trong sốc: làm đường kính phế nang nhỏ lại do tác dụng gây tăng sức căng bề mặt của lớp nước lót) trướng phế nang (những phế nang trướng to mất lớp vách ngăn và làm xẹp các phế nang bên cạnh), viêm phổi (phế nang chứa dịch đông đặc), phù phổi, nhất là phù phổi cấp (lòng phế nang đầy dịch phù)...



- Giảm diện khuếch tán do giảm thông khí

Đã nói ở phần Rối loạn thông khí. Thông khí giảm, làm chậm đổi mới không khí trong nhiều phế nang, thậm chí bị loại khỏi chức năng khuếch tán.

- Giảm diện khuếch tán do rối loạn tưới máu phế nang

Suy tim trái làm máu ứ ở phổi, suy tim phải làm giảm lưu lượng tiểu tuần hoàn đều gây giảm diện khuếch tán về mặt chức năng.

Tâm phế mạn: Đó là bệnh phổi mạn tính do bệnh lý tim gây ra. Cơ chế chung là tim trái suy gây ứ máu mao mạch phổi và tăng áp lực tiểu tuần hoàn. Lưu lượng máu qua phổi rất thấp do vậy diện khuếch tán chức năng giảm nghiêm trọng, sẽ đưa đến xơ phổi và suy hô hấp. Ngày nay, còn gặp tâm phế mạn khi thiếu oxy kéo dài, đa hồng cầu, hoặc tắc hẹp động mạch phổi... nghĩa là tình trạng đưa đến tăng áp lực tiểu tuần hoàn.

### **2.2.2. Rối loạn khuếch tán do không phù hợp giữa thông khí và tưới máu**

Nếu gọi  $V$  là thể tích khí lưu thông ở phế nang,  $Q$  là thể tích máu tưới cho phế nang thì tỷ số  $V/Q = 1$  là tối ưu cho khuếch tán máu. Trung bình,  $V=4000$  ml/phút, còn  $Q=5000$  ml/phút, do vậy  $P/Q=0,8$ . Bình thường vẫn có những vị trí trong phổi không đạt trị số tối ưu trên. Chẳng hạn, do vị trí thấp (khi đứng) và có áp lực âm tương đối lớn, nên đáy phổi được tưới máu nhiều hơn các phần khác của phổi, ở đó  $V/Q=1$ . Mặt khác, những nơi tương đối kém được tưới máu (đỉnh phổi) cũng kém trao đổi khí làm cho phân áp  $CO_2$  ở đó tăng lên gây co mao mạch khiến lưu lượng máu càng giảm ( $V/Q < 0,8$ ).

Trong tất cả các trường hợp giảm thông khí phổi (đã nói trên),  $V$  giảm rõ rệt, do vậy  $V/Q$  giảm ở mọi vùng phổi.

Mở rộng khái niệm về “khoảng chết”. Không khí nằm ở khí quản và phế quản sụn không tham gia hô hấp, nghĩa là không trao đổi với máu, được gọi là nằm ở khoảng chết giải phẫu (120 ml). Ở người bình thường vẫn có một số rất ít phế nang không có sự trao đổi khí với máu, cũng gọi là khoảng chết (khoảng 10 hay 20 ml); nếu gộp với khoảng chết giải phẫu, ta có khoảng chết sinh lý (130-140 ml). Trong bệnh lý, có những vùng phế nang tuy có thông khí, nhưng không có cơ hội trao đổi khí với máu ( $Q=0$ ) và đạt tới thể tích rất lớn, có thể gặp nhiều lần khoảng chết giải phẫu.

### **2.2.3. Rối loạn khuếch tán do tăng độ dày màng trao đổi**

Oxy ở phế nang vào tới hồng cầu để kết hợp với hemoglobin phải xuyên qua 8 lớp; đó là chiều dày của màng khuếch tán: (1) Lớp nước lót phế nang; (2) Biểu bì phế nang; (3) Màng cơ bản của lớp biểu bì; (4) Khoảng kẽ; (5) Màng cơ bản của lớp nội mạc mao mạch; (6) Nội mạc mao mạch; (7) Lớp huyết tương; (8) Màng hồng cầu.



Trên nguyên tắc, bất cứ lớp nào dày lên cũng làm tăng khoảng cách phải di chuyển của phân tử khí. Tuy nhiên, trên thực tế nhiều lớp có chiều dày coi như cố định (màng hồng cầu), chỉ có một số lớp tăng chiều dày rõ rệt trong bệnh lý: lớp nước lót và lớp kề với lưới xơ. Hai nhóm bệnh gây dày rõ rệt màng khuếch tán là:

- Phù phổi, viêm phổi thùy, viêm phổi phế quản trẻ em: lớp nước lót phế nang dày lên, có khi chiếm hết khoảng trống trong lòng phế nang.
- Xơ phổi: làm lớp biểu bì và khoảng kẽ dày lên do mô xơ phát triển.

#### 2.2.4. Rối loạn khuếch tán do giảm hiệu số phân áp

Phân áp cao nhất của oxy khí quyển là tại độ cao 0 mét và đạt tới ~160 mmHg. Vào tới phế nang, oxy trộn với khí cận nên phân áp còn 100 mmHg. Tại mao mạch quanh phế nang, phân áp này là 40 mmHg. Như vậy, hiệu số khuếch tán là 60 mmHg. Hiệu số này đối với CO<sub>2</sub> là (46-40= 6 mmHg).

**Bảng 16.2.** Phân áp và thể tích oxy, dioxyd carbon trong máu

Chỉ số	Động mạch	Tĩnh mạch	Chênh lệch
Phân áp oxy	95-100 mmHg	40 mmHg	55-60 mmHg
Phân áp CO <sub>2</sub>	40 mmHg	45-46 mmHg	5-6 mmHg

Tuy nhiên, trên thực tế, sự trao đổi khí được thực hiện liên tục suốt chiều dài mao mạch quanh phế nang, nghĩa là hiệu số phân áp ở đầu mao mạch rất khác với hiệu số phân áp ở cuối mao mạch mà không giữ cố định như các con số nêu ở bảng trên, Nói cách khác, phân áp oxy ở đầu mao mạch phổi tuy đúng là 40 mmHg, nhưng cho tới cuối mao mạch đã tăng dần lên và đạt tới 95-100 mmHg. Nay, người ta hay sử dụng khái niệm khuynh áp cho phù hợp thực tế hơn. Đó là tích phân của áp lực oxy đi từ đầu này tới đầu kia của mao mạch. Với các thiết bị đo chính xác, người ta thu được khuynh áp bình thường giữa hai đầu mao mạch của oxy là 11 mmHg; còn của CO<sub>2</sub> là 1mmHg. Với các trị số khuynh áp trên, chỉ cần máu có mặt ở mao mạch phổi trong vòng 0,25 giây là kịp để nó nhận đủ oxy và thải CO<sub>2</sub>, nhưng trên thực tế máu đi qua mao mạch phổi trong 0,8 giây, quá đủ để nó thu nhận và đào thải.

Sau đây là một số trường hợp rối loạn liên quan thay đổi phân áp oxy:

- Thở oxy nguyên chất, kéo dài: sẽ làm thay đổi thành phần khí cận. Khí cận bình thường có 13 % oxy (phân áp 100 mmHg), sẽ tăng dần tới 50% (phân áp 300 - 400 mmHg) và hơn nữa. Dầu vậy, máu vẫn chỉ nhận được một lượng oxy cố định (tùy thuộc nồng độ Hb), nhưng hậu quả bệnh lý là oxy được hấp thu rất nhanh sẽ đưa đến xẹp phế nang.



- Các bệnh làm tăng khí cận: xơ phổi, trướng phế nang làm cho phân áp oxy phế nang giảm, còn phân áp  $\text{CO}_2$  tăng lên, nghĩa là giảm hiệu số và khuynh áp oxy cũng như  $\text{CO}_2$ , sẽ đưa đến giảm khuếch tán.
- Giảm ái lực Hb với oxy: bình thường ái lực ( $p_{50}$ ) của hemoglobin với oxy là 26,8 mmHg, nghĩa là ở phân áp oxy này sẽ có 50% Hb gắn được oxy. Nếu ái lực này giảm đi sẽ làm cho khả năng khuếch tán oxy từ phế nang vào máu giảm theo. Đó là khi sốt cao, nhiễm nóng, giảm pH (nhiễm toan), tăng phân áp  $\text{CO}_2$  ở máu...

### 2.3. Rối loạn quá trình vận chuyển

Rối loạn về lượng hoặc về chất của hemoglobin trong máu, khiến nó không bắt giữ và mang tải được đầy đủ lượng oxy do phổi cung cấp. Bình thường, một ml máu phải có khoảng 15 g Hb để mang được 20 ml oxy (xem bài Sinh lý bệnh tạo máu).

Giảm lưu lượng và áp lực tuần hoàn, dù là ở đại hay tiểu tuần hoàn, đều đưa đến thiếu cung cấp oxy cho tế bào. Vì thực chất tuần hoàn là một vòng kín. Giảm lưu lượng và áp lực tuần hoàn dù ở tuần hoàn toàn thân hay ở địa phương, đều dẫn đến đói oxy cho các tế bào nằm trong phạm vi chi phối của các rối loạn trên (xem bài Sinh lý bệnh tuần hoàn và Vi tuần hoàn).

### 2.4. Rối loạn quá trình hô hấp tế bào

Hô hấp tế bào là giai đoạn cuối cùng của quá trình hô hấp. Đầu vào của nó gồm oxy và các chất dinh dưỡng chứa năng lượng. Cả hai đều do tuần hoàn đưa tới. Đầu ra của nó gồm năng lượng (được tế bào sử dụng cho các hoạt động sống của mình), khí  $\text{CO}_2$ , và nước.

Như vậy, sản phẩm đầu vào và đầu ra của sự oxy hóa chất dinh dưỡng trong tế bào cũng giống như sự đốt cháy các chất hữu cơ trong không khí. Tuy nhiên, sự oxy hóa trong tế bào được thực hiện qua nhiều bước. Năng lượng được giải phóng dần dần dưới dạng ATP, mà không biến tất cả thành nhiệt. Khí  $\text{CO}_2$  trong hô hấp tế bào được tạo ra từ sự khử carboxyl của các acid hữu cơ (chủ yếu ở chu trình Krebs). Chính chu trình này cũng cung cấp hydro mang năng lượng và khi gặp oxy do hemoglobin của máu cung cấp thì tạo ra nước và năng lượng được giải phóng ra.

Quá trình hydro gặp oxy được một hệ thống enzym trong ty lạp thể của tế bào xúc tác, trải qua nhiều phản ứng, và cuối cùng mới gặp oxy. Rối loạn hô hấp tế bào xảy ra khi thiếu cơ chất hoặc khi giảm hoạt tính các enzym hô hấp.

## 3. SUY HÔ HẤP

### 3.1. Định nghĩa

Là tình trạng chức năng của hệ hô hấp ngoài không đảm bảo được yêu cầu cung cấp oxy và đào thải dioxyd carbon cho cơ thể.



Để cụ thể và thực tiễn hơn, người ta coi suy hô hấp là tình trạng chức năng của bộ máy hô hấp không duy trì được  $pO_2$  và  $pCO_2$  trong máu động mạch ở mức bình thường.

## 3.2. Phân loại

### 3.2.1. Theo tiến triển

- Suy hô hấp cấp: gặp khi bị chấn thương, nhiễm độc, liệt cơ hô hấp ở trẻ em, gây mê quá liều... ghi gặp suy hô hấp cấp, bắt buộc phải hô hấp hỗ trợ cho người bệnh.
- Suy hô hấp mạn: rất hay gặp, do nhiều nguyên nhân khác nhau, chủ yếu do bệnh lý của khí phế quản, phổi.

### 3.2.2. Theo lâm sàng (áp dụng cho suy hô hấp mạn)

Trên lâm sàng, căn cứ vào mức độ khó thở, chia ra:

**Suy hô hấp độ 1:** Suy hô hấp tiềm tàng, người bệnh chưa cảm thấy khó thở lúc hoạt động, sinh hoạt bình thường. Cảm giác khó thở chỉ xuất hiện khi gắng sức, các thông số thăm dò chức năng hô hấp vẫn ở mức bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.

**Suy hô hấp độ 2:** Khó thở khi lao động nhẹ, khó thở tăng lên rừ rệt khi lao động nặng, khi gắng sức. Các thông số thăm dò chức năng hô hấp đều giảm,  $pO_2$  ở máu động mạch giảm.

**Suy hô hấp độ 3:** Suy hô hấp nặng, khó thở cả lúc nghỉ ngơi, người bệnh có cảm giác ngạt phải ngồi để thở, đau ngực, tím tái,  $pO_2$  máu giảm,  $pCO_2$  máu tăng.

Phân loại suy hô hấp theo mức độ khó thở để áp dụng, nhưng phụ thuộc vào chủ quan của người bệnh và người thầy thuốc, khó phân biệt với các bệnh ngoài phổi gây khó thở, nhất là các bệnh tim.

### 3.2.3. Theo vị trí tổn thương

Ta có các loại sau:

- Suy hô hấp do tổn thương trung tâm hô hấp.
- Suy hô hấp do tổn thương lồng ngực, cột sống.
- Suy hô hấp do bệnh lý của phổi. Để đánh giá suy hô hấp do phổi, thường kết hợp các dấu hiệu lâm sàng với kết quả thăm dò chức năng hô hấp.  
Bao gồm:
  - + Suy hô hấp hạn chế (giảm VC): suy hô hấp do mất một phần nhu mô phổi.
  - + Suy hô hấp tắc nghẽn (giảm FEV1 và VMM) : suy hô hấp do đường dẫn khí bị tắc hẹp.
  - + Suy hô hấp thể hỗn hợp: suy hô hấp vừa tắc nghẽn vừa hạn chế.



### 3.3. Biểu hiện của suy hô hấp

#### 3.3.1. Các biểu hiện bên ngoài

##### a. Hô hấp chu kỳ

Là kiểu thở bất thường, lặp đi lặp lại có chu kỳ, có thể gặp trong một số bệnh. Tổng quát, đối tượng thở sâu một số nhịp liên tiếp rồi chuyển sang thở nông hoặc tạm ngừng, rồi lặp lại. Hay gặp nhất là kiểu thở do Cheyne và Stokes mô tả, đặc trưng bằng những đợt kéo dài từ 40 đến 60 giây thở sâu xen kẽ những đợt thở nông. Nặng hơn, là những đợt thở sâu xen kẽ những đợt ngừng thở tạm thời. Cơ chế cơ bản của nhịp Cheyne-Stokes. Đợt thở sâu làm mất nhiều dioxyd carbon trong máu, đồng thời làm tăng lượng oxy, trung tâm hô hấp giảm nguồn kích thích nên chuyển sang đợt thở nông. Như vậy, cơ chế này cũng phổ biến ở người bình thường, chỉ khác là quán tính ở người bệnh rất lớn.

Nguyên nhân do:

- Thời gian để máu chuyển lên não bệnh nhân tương đối chậm nên trung tâm hô hấp không phản ứng tức thời với sự thay đổi  $p\text{CO}_2$  và  $p\text{O}_2$  ở máu, mà chậm chạp, lệch pha;
- Hoặc do sự điều hòa ngược âm tính (negative feedback) tăng lên ở vùng kiểm tra nhịp thở, nghĩa là sự thay đổi nhỏ  $\text{CO}_2$  và  $\text{O}_2$  ở máu gây ra sự thay đổi lớn hơn về thông khí so với ở người bình thường. Cơ chế này hay gặp ở bệnh nhân tổn thương não, trong đó hô hấp bị ngừng một thời gian ngắn cho đến khi máu có lượng  $\text{CO}_2$  (rất cao) đủ kích thích trung tâm hô hấp, gây thở sâu. Kiểu thở này thường báo trước tử vong.

##### b. Tím tái

Là tình trạng hemoglobin khử ở máu mao mạch từ 10-20% tăng lên ngang mức Hb khử ở tĩnh mạch (30%), khiến da, niêm mạc và những vùng giàu mao mạch ở da có màu tím như màu tĩnh mạch.

Như vậy, tím tái là do ứ trệ khí dioxyd carbon mà không phải do thiếu oxy. Vậy tím tái không nhất thiết xuất hiện trong mọi trường hợp đói oxy (ví dụ khi lên cao), ngược lại nó có thể xuất hiện khi cơ thể không thiếu oxy (bệnh đa hồng cầu). Cũng có thể tím tái xuất hiện ở một vùng hẹp (ứ trệ tuần hoàn địa phương). Có thể chia ra:

- Tím tái do kém đào thải  $\text{CO}_2$  (các bệnh phổi, luôn luôn đi kèm thiếu oxy).
- Tím tái do ứ trệ tuần hoàn: toàn thân (suy tim phải...) hay địa phương (thắt garô...).
- Do trộn máu tĩnh mạch vào động mạch (một số bệnh tim tiên thiên có shunt...).
- Do đa hồng cầu (cơ chế: mật độ quá dày đặc nên khi qua phổi nhiều hồng

cầu không có cơ hội đào thải CO<sub>2</sub>), do độc chất làm thay đổi màu của Hb (methemoglobin, sulfhemoglobin, CO-hemoglobin...).

### c. Khó thở

Có thể khó thở thật sự do tắc nghẽn đường hô hấp (hen, nghẹn, dị vật...) khiến bệnh nhân phải huy động cả các cơ hô hấp gắng sức và thấy rõ cảm giác “ngheét”. Cũng có thể chỉ là khó thở cảm giác như có vật nặng đè lên ngực (nhưng đường hô hấp vẫn hoàn toàn thông thoáng).

Cả hai trường hợp có cơ chế chung là sự đáp ứng tối đa của cơ hô hấp chưa đạt mức yêu cầu của các tín hiệu thần kinh do trung tâm hô hấp phát ra. Cụ thể, sự ứ trệ CO<sub>2</sub> (hay kết hợp với thiếu oxy) sẽ kích thích mạnh mẽ trung tâm hô hấp (vùng điều hòa, ở cao), tín hiệu từ vùng này đòi hỏi các cơ hô hấp tăng cường hoạt động, nếu các cơ đã cố gắng hết mức vẫn không đáp ứng đủ sẽ xuất hiện cảm giác khó thở. Yếu tố tâm lý cũng có một vai trò.

Như vậy, khó thở có thể xuất hiện ở một người hoàn toàn khỏe mạnh. Một lực sĩ chạy đường dài nếu cố gắng tới mức thiếu oxy và thừa ứ CO<sub>2</sub> cũng thấy khó thở.

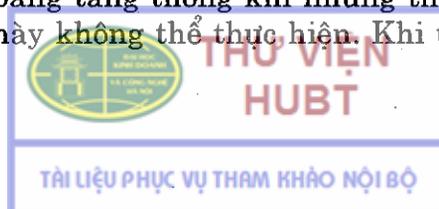
### 3.3.2. Biểu hiện suy hô hấp qua các chỉ số cơ bản

Bệnh	Chỉ số	Dung tích sống (VC)	Thể tích cặn (RV)	FEV1 (VEMS)	Chỉ số Tifeneau (FEV1/VC)
Xơ phổi		Giảm rõ	Tăng rõ	Giảm rõ	BT (trên 0,7)
Chướng phế nang		Giảm rõ	Tăng rõ	Giảm rõ	BT/Giảm
Hen mạn (ngoài cơn)		Giảm ít	Tăng ít	Giảm	Giảm rõ
Cắt một lá phổi		Giảm rõ	Giảm rõ	Giảm rõ	BT
Xẹp một thùy		Giảm	Giảm	Giảm	BT
Viêm phế quản mạn		BT/Giảm ít	BT/Tăng ít	Giảm	Giảm
Dị tật: gù nặng		Giảm	BT/tăng ít	Giảm	BT/ Giảm ít

Trên đây là vài ví dụ. Kết quả thăm dò có thể hơi khác vì mỗi bệnh có thể có nhiều thể và nhiều mức độ nặng, nhẹ.

### 3.3.3. Thích nghi của cơ thể trong suy hô hấp

Đó là sự thích nghi nói chung khi cơ thể thừa CO<sub>2</sub> và thiếu O<sub>2</sub>. Tuy nhiên, suy hô hấp do nhiều nguyên nhân, cơ chế, do vậy không phải biện pháp thích nghi nào cũng có điều kiện được cơ thể sử dụng. Chẳng hạn, khi ứ trệ oxy, cơ thể thích ứng bằng tăng thông khí nhưng thừa CO<sub>2</sub> do liệt trung tâm hô hấp thì biện pháp này không thể thực hiện. Khi thiếu oxy cơ thể tăng sản



xuất hồng cầu, nhưng trong bệnh đa hồng cầu lại khác. Thiếu oxy, các mô tăng cường khai thác  $HbO_2$ , nhưng thiếu oxy do rối loạn hô hấp tế bào thì biện pháp này vô hiệu...

Dưới đây là các biện pháp thích nghi thông thường mà một cơ thể bình thường có thể áp dụng, nhưng một cơ thể suy hô hấp chỉ thực hiện được một phần nào (tùy trường hợp).

- Thích nghi của phổi: Tăng cường thông khí cơ chế là do ứ trệ  $CO_2$ , kết hợp thiếu oxy đã kích thích trung tâm hô hấp.
- Thích nghi của tuần hoàn: Do tăng hô hấp tạo ra áp lực âm tính trong lồng ngực có tác dụng hút máu về tim, mặt khác các thụ quan ở tim và thành mạch cũng nhạy cảm với thiếu oxy làm tăng hoạt động của tim mạch.
- Thích nghi của máu: Thiếu oxy thận làm tăng sản xuất erythropoietin, qua đó kích thích tủy xương sản xuất hồng cầu. Trước mắt, khi mới thiếu oxy, cơ thể huy động số máu tồn đọng trong các xoang gan, lách và các mao mạch nghỉ vào vòng tuần hoàn.
- Thích nghi của tế bào và mô: Tăng cường khai thác oxy, tận dụng tối đa lượng oxy sẵn có ở máu động mạch. Tăng độ acid ( $H^+$ ) cũng như tăng  $CO_2$  giúp phân ly nhanh  $HbO_2$  ở các mô.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nguyên nhân gây rối loạn thông khí do bệnh lý của đường dẫn khí?
2. Trình bày rối loạn thông khí do thay đổi thể tích, thành phần không khí thở?
3. Trình bày các giai đoạn của ngạt thực nghiệm?
4. Trình bày cơ chế đặc điểm thay đổi hô hấp khi lên cao?
5. Hãy nêu các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình khuếch tán khí?
6. Rối loạn khuếch tán trong phù phổi cấp, viêm phổi, khí phế? Hậu quả?
7. Trình bày các cách phân loại thiếu năng hô hấp?
8. Hãy nêu xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp nào thể hiện đường dẫn khí bị tắc nghẽn?
9. Hãy nêu xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp nào thể hiện mất một phần diện tích phổi?
10. Đặc điểm và cơ chế xanh tím (tím tái) trong bệnh phổi mạn tính?



## SINH LÝ BỆNH TUẦN HOÀN

### MỤC TIÊU

1. *Nêu định nghĩa, cơ chế chung và các cách phân loại suy tim theo cơ chế bệnh sinh.*
2. *Trình bày cơ chế thích nghi của tim*
3. *Trình bày cơ chế các biểu hiện của suy tim trái và suy tim phải*
4. *Trình bày cơ chế, phân loại, hậu quả của cao huyết áp*
5. *Trình bày cơ chế, phân loại, hậu quả của suy tim do bệnh lý mạch vành.*

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Bộ máy tuần hoàn gồm tim và hệ thống mạch có chức năng tưới máu liên tục cho tất cả các tế bào, cung cấp đầy đủ các chất để tế bào hoạt động và đào thải các sản phẩm chuyển hoá.

**Bình thường:** Tim đập 70-80 lần trong một phút, mỗi lần bóp (gọi là cung lượng tim) bơm ra 60-70 ml máu, mỗi phút bơm ra khoảng 4,5-5 lít máu (gọi là lưu lượng), thời gian máu chảy trong một vòng tuần hoàn khoảng 1 phút.

**Tim:** Hoạt động như một cái bơm đẩy và hút máu, thay đổi hoạt động để thích nghi của tim rất lớn. Khi tim suy phải xét cả hai hoạt động của tim.

**Mạch:** Mao mạch thích nghi bằng cách giãn rộng để tăng lưu lượng máu, đồng thời tăng số lượng các mao mạch hoạt động (lúc bình thường có một số mao mạch hoạt động, một số nghỉ thay phiên nhau). Nhờ vậy, lượng máu cung cấp cho tế bào tăng lên với áp lực cao hơn. Một cơ vân lúc hoạt động tối đa có thể có số mao mạch tăng gấp 4 lần, nhận số máu gấp 6 lần so với lúc nó nghỉ. Mạch còn giúp cơ thể phân bố lại máu bằng cách co mạch của các cơ quan đang tạm nghỉ hoặc ít hoạt động, huy động máu tồn đọng trong các xoang (lách) ...

Trong sinh lý cũng như bệnh lý, hoạt động của tim và mạch luôn ảnh hưởng đến nhau và liên quan chặt chẽ với nhau. Suy giảm chức năng hoạt động của tim có thể là hậu quả, nhưng cũng có thể là nguyên nhân gây rối loạn hoạt động mạch hoặc ngược lại.



THƯ VIỆN  
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

## 2. SUY TUẦN HOÀN DO TIM (SUY TIM)

Suy tim là tình trạng tim hoặc do cơ tim suy yếu hay do lưu lượng tim giảm không đảm bảo được nhu cầu cấp máu cho cơ thể.

Sự suy yếu này có thể là do suy giảm chức năng co bóp bơm máu của tim hay do giảm chức năng hút máu của tim hay suy giảm cả hai.

### 2.1. Bệnh nguyên, bệnh sinh của suy tim

- Bệnh sinh của suy tim: dù do nguyên nhân nào thì cuối cùng cũng dẫn đến rối loạn chuyển hoá trong tế bào cơ tim, đó là: thiếu máu và thiếu oxy ở cơ tim khiến quá trình oxy hoá tạo năng lượng bị thu hẹp và  $Ca^{++}$  không vào được tế bào cơ tim do vậy không khởi động được hệ enzym ATPase, do vậy thiếu năng lượng để co bóp cơ tim.
- + Suy tim do giảm sản xuất năng lượng: đây là cơ chế hay gặp nhất và chủ yếu là do thiếu oxy trong tế bào cơ tim, hay do thiếu vitamin B1.
- + Suy tim do kém dự trữ năng lượng (ở dạng creatinphosphat) cơ chế chủ yếu là do rối loạn cân bằng  $K^+$  (mất, giảm),  $Na^+$  (tích đọng) trong tế bào cơ tim (gặp khi rối loạn cân bằng điện giải toàn thân và tại tim; nhiễm acid tại tim do chuyển hóa yếm khí...).
- + Suy tim do không sử dụng được năng lượng, cơ chế do biến đổi cấu trúc actin myosin và ATP ase ở trong cơ tim (gặp trong viêm cơ tim, độc tố hoặc vi khuẩn có ái tính với tim, thoái hoá cơ tim...).

Tất cả các nguyên nhân làm rối loạn chuyển hoá trong tế bào cơ tim, tế bào cơ tim thiếu năng lượng hoạt động đều dẫn đến suy tim.

- Bệnh nguyên có thể chia ra:

- + Suy tim do quá tải về thể tích

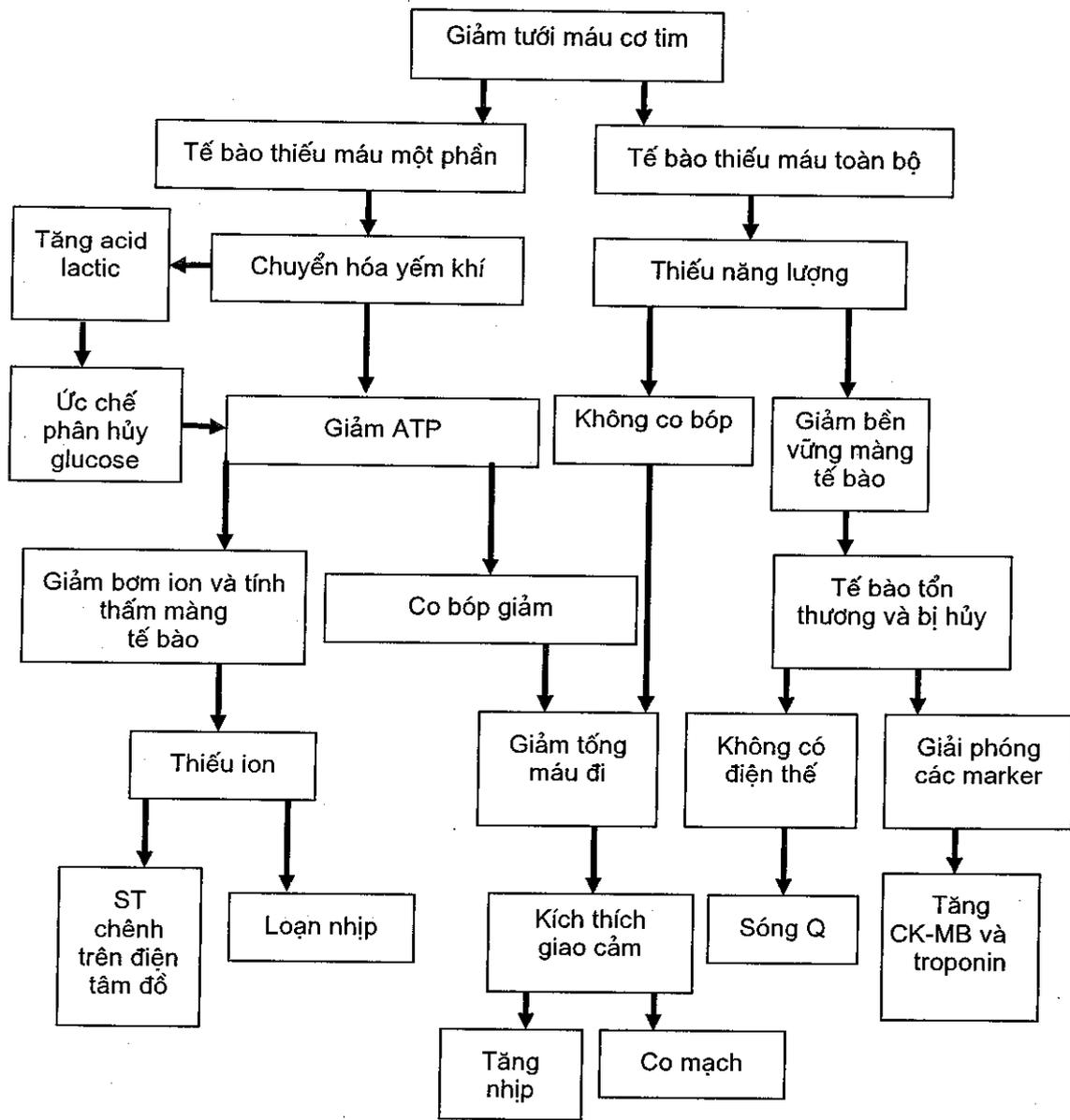
Bình thường, khi cơ thể nghỉ, tâm thất bơm ra 4,5-5,0 lít/phút. Trong bệnh hở van hai lá chẳng hạn, 4,5 lít máu từ tâm thất trái đáng lẽ phải được bơm toàn bộ vào động mạch chủ thì một phần trong số đó lại quay về tâm nhĩ (do hở van), ví dụ 1,5 lít. Muốn đủ máu nuôi cơ thể, tâm thất trái phải sử dụng năng lượng nhiều hơn bình thường: một phần năng lượng dành cho việc bơm 4,5 lít/phút vào động mạch chủ; phần thứ hai dành cho việc bơm bù 1,5 lít máu (lên tâm nhĩ một cách vô ích). Như vậy, tâm thất trái nhận tới 6 lít /phút. Đó là quá tải thể tích Cơ chế thích nghi do quá tải thể tích đòi hỏi chi năng lượng phụ trội.

- + Suy tim do quá tải áp lực, tức lực cản tăng. Thể tích /phút do tâm thất bơm ra không tăng, nhưng phải bơm với áp lực cao hơn để thắng sức cản ngoại vi. Bệnh xơ hoá phổi sẽ gây tăng sức cản cho tiểu tuần hoàn khiến tâm thất phải bị quá tải sẽ dẫn tới suy tim bên phải. Đó cũng là cơ chế suy tim (phải hoặc trái) trong bệnh chướng phế nang, hẹp van, cao huyết áp, hẹp eo động mạch chủ, bệnh đa hồng cầu... Nếu sức cản tăng lên gấp đôi thì năng lượng phụ trội chỉ thêm để thắng nó phải gấp ba năng lượng chỉ dùng lúc chưa tăng sức cản (tăng 200%). Do vậy, đây là loại suy tim tiến triển nhanh, mau mất bù. Biện pháp thích nghi bằng tăng nhịp không tác dụng; biện pháp dẫn tim ít hiệu quả; cơ thể mau chóng áp dụng biện pháp phì đại cơ tim. Khi làm hẹp động mạch chủ ở chó để huyết áp tối đa tăng 1,5 lần, chỉ một tuần sau đó nhận ra sự tăng khối lượng cơ tim.
- + Suy tim do bệnh lý ở bản thân tim và mạch. Do tâm quan trọng đặc biệt của mạch vành nên nhóm này được chia thành hai nhóm nhỏ: suy do mạch vành và suy không do mạch vành. Dù nhóm nào, thì thiếu oxy cơ tim cũng là tác nhân quan trọng hàng đầu tham gia cơ chế gây suy tim.
- + Suy tim không do động mạch vành: ngộ độc  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ , suy tim do thiếu B1 (bệnh Beri - Beri: B1 là coenzym giúp tế bào đưa được acetyl CoA vào chu trình Krebs tạo năng lượng), cơ tim bị nhiễm khuẩn, nhiễm độc, viêm cơ tim tự miễn (bệnh thấp tim).
- + Suy tim do bệnh lý tại động mạch vành: hẹp tắc, xơ vữa, co thắt động mạch vành.

Nuôi cơ tim chủ yếu là do máu từ động mạch vành, chỉ có lớp nội tâm mạc với chiều dày 75-100  $\mu m$  là do máu trong buồng tim trực tiếp nuôi dưỡng. Mạch vành có ít nhánh bàng hệ. Sự điều hoà tuần hoàn vành phụ thuộc vào cơ chế tại chỗ của hệ thần kinh tự động trong tim.

Bệnh lý mạch vành hay gặp: co thắt mạch vành (cơn đau thắt ngực): gây thiếu máu cấp cho tim, cơ chế là do sự thiếu máu dẫn đến thiếu oxy làm xuất hiện trong tim các sản phẩm chuyển hoá yếu khí (acid) và các chất khác (histamin, kinin, proteolytic enzym...) ở nồng độ cao mà tuần hoàn vành (do suy giảm) không loại trừ kịp. Các chất này kích thích các đầu tận cảm giác đau và xung động thần kinh được truyền về thần kinh trung ương bằng các sợi giao cảm hướng tâm. Cơn đau lan lên cổ, vai hay cánh tay (trái). Do tim và cánh tay, vai (trái) trong giai đoạn bào thai đều xuất phát từ một vị trí (vùng cổ) và đều nhận các sợi dây thần kinh dẫn truyền cảm giác đau từ cùng một đoạn của dây tuỷ sống. Các thuốc dẫn mạch tức thời có tác dụng nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực.





Sơ đồ 17.1. Các rối loạn của nhồi máu cơ tim

Tắc mạch vành sau quá trình xơ vữa hay huyết khối hình thành nút tiểu cầu làm giảm đột ngột dòng chảy của động mạch vành gây hoại tử vùng cơ tim tương ứng, được gọi là nhồi máu cơ tim. Nút tiểu cầu này được tạo thành giữa là lipid, xung quanh là tiểu cầu và sợi fibrin, hoạt hoá thromboxan, kích thích các yếu tố đông máu VII, X...

Tắc mạch vành dẫn tới một số hậu quả. Nặng nhất là *vỡ tim* (tử vong nhanh) do vùng hoại tử quá lớn; dẫn đến *sốc tim* khi cơ tim không còn khả năng bơm máu ở mức tối thiểu duy trì sự sống của cơ thể (nào).

## 2.2. Các biện pháp thích nghi chính của tim

Khi nhu cầu cấp máu tăng lên, tim có ba cách thích nghi cơ bản.

**2.2.1. Tăng nhịp:** là biện pháp thích nghi nhanh, nhạy và tức thời nhằm tăng thể tích máu bơm ra trong một đơn vị thời gian. Tăng nhịp nhờ các phản xạ:

- Phản xạ Marey: nguồn kích thích là tình trạng giảm áp ở xoang động mạch cảnh và quai động mạch chủ. Đây là phản xạ từ ngoài tim, xung động hướng tâm kích thích tim đập nhanh.
- Phản xạ Bainbridge: do tăng áp lực nhĩ phải, tác động lên bộ phận nhận cảm ở đây làm tim đập nhanh
- Phản xạ Alam-Smirk: thiếu oxy ở cơ tim kích thích tim, làm tim đập nhanh.

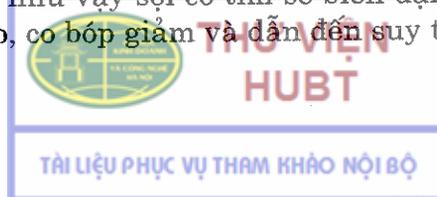
Ưu thế của tăng nhịp: tim đập nhanh có tác dụng làm hồi phục huyết áp tạm thời, tăng lưu lượng máu. Do cơ chế phản xạ thân kinh, tim có thể tăng nhịp hầu như lập tức mỗi khi nhu cầu cấp máu cao lên. Cơ thể thường dùng biện pháp này trong mọi trường hợp sinh lý (hồi hộp, xúc động, lao động) cũng như bệnh lý (sốt, tăng chuyển hoá, thiếu máu...).

Sự hạn chế của tăng nhịp: tim tăng nhịp quá mức ( $> 2$  lần số nhịp lúc bình thường) và kéo dài sẽ dẫn đến suy tim.

- + Khi tăng nhịp thì giai đoạn tâm trương ngắn lại mà đây lại là thời gian mạch vành cấp máu nuôi tim. Do vậy, càng tăng nhịp càng thiếu nuôi dưỡng, nợ oxy càng tăng, lượng acid lactic do chuyển hoá yếm khí sinh ra càng nhiều ở cơ tim.
- + Thời gian tâm trương ngắn, tim một mặt chưa được nghỉ đầy đủ, mặt khác máu hút về thất chưa đủ khiến cung lượng tim giảm, cuối cùng lưu lượng tim giảm dù có tăng nhịp.
- + Trong lao động hay luyện tập, khi cơ thể chưa quen với nhịp tim nhanh sẽ xuất hiện cảm giác khó thở, đau ngực, khiến phải tạm ngừng công việc.

**2.2.2. Dẫn tim:** là sự dẫn dài ra của sợi cơ tim, làm tăng sức chứa của buồng tim đồng thời giúp tim bơm máu ra với lực mạnh hơn. Theo định luật Frank - Starling sợi cơ tim càng dài thì sức co bóp càng mạnh. Do đó lưu lượng tuần hoàn tăng. Đây là biện pháp thích nghi tốt hơn so với tăng nhịp tim, có được sau thời gian dài thích nghi (luyện tập). Khi đã có dẫn tim, máu chứa trong thất có thể tăng gấp 2 hay 3 lần so với bình thường. Kết hợp dẫn tim và tăng nhịp hữu hiệu thì lưu lượng tăng từ 4-6 lần.

Hạn chế của dẫn tim: để vách tim dẫn ra đòi hỏi phải có thời gian của giai đoạn tâm trương. Như vậy, tới một lúc nào đó sẽ mâu thuẫn với tăng nhịp. Mỗi sợi cơ tim không thể dẫn quá một giới hạn cho phép (độ dài của các đơn vị sarcomere  $> 2,2\mu\text{m}$ ), vì như vậy sợi cơ tim sẽ biến dạng, giảm hoặc mất trương lực làm cho cơ tim nhẽo, co bóp giảm và dẫn đến suy tim.



**2.2.3. Phì đại tim:** là tình trạng mỗi sợi cơ tim to ra (tăng đường kính) khiến vách tim dày lên, nghĩa là tăng khối lượng hơn trước. Đây là biện pháp thích nghi cuối cùng của tim. Đường kính từng tế bào cơ tim tăng lên, khiến toàn bộ cơ tim dày lên, dù số lượng tế bào cơ không tăng. Phì đại cơ tim giúp lượng máu bơm ra tăng lên với áp lực cao hơn mà không cần tăng nhịp. Ở những người luyện tập tốt (vận động viên), tim từ 0,5% trọng lượng cơ thể (300g) tăng lên 0,8-1% (500-600g), đó là phì đại sinh lý (công và hiệu suất của tim tăng). Thống kê trên lâm sàng cho thấy, có 0,5-1% số người mắc bệnh tim nhưng khi mổ tử thi lại là 4%, nghĩa là nhiều người bị bệnh tim không có biểu hiện lâm sàng nhờ phì đại. Nếu phì đại quá giới hạn sinh lý sẽ dẫn đến suy tim do cơ tim tăng khối lượng, trong khi đó hệ mao mạch nuôi dưỡng tim không tăng. Nếu tim bị gắng sức kéo dài sẽ đưa đến cơ tim thiếu nuôi dưỡng, tế bào tim thoái hoá, thay bằng mô xơ. Mặt khác cơ tim thiếu oxy nên LDH-H không hoạt động được, hệ số sử dụng oxy của cơ tim không tăng thêm được do vốn nó đã rất cao ở cơ tim.

### 2.3. Thay đổi một số chỉ tiêu hoạt động khi tim suy

- Giảm cung lượng và lưu lượng: do sức co bóp của tim giảm.
- Tăng thể tích máu: do giữ nước và muối, do giảm chức năng lọc của cầu thận (do máu ứ trệ ở tĩnh mạch nên máu qua thận ít).
- Giảm tốc độ máu chảy: do sức co bóp và hút của cơ tim giảm, đặc biệt là ứ trệ ở hệ tĩnh mạch.
- Thay đổi huyết áp: huyết áp động mạch giảm: do giảm co bóp, giảm sức cản ngoại vi do giãn mạch ở giai đoạn cuối. Huyết áp tĩnh mạch tăng: do ứ máu.
- Công và hiệu suất tim giảm: do công suất tim giảm làm cho tim phải đập nhanh hơn, tiêu thụ oxy nhiều làm hiệu suất tim giảm. Bên cạnh đó biện pháp tăng nhịp và sử dụng oxy hạn chế nên tim dễ suy.

### 2.4. Cơ chế bệnh sinh một số biểu hiện của suy tim

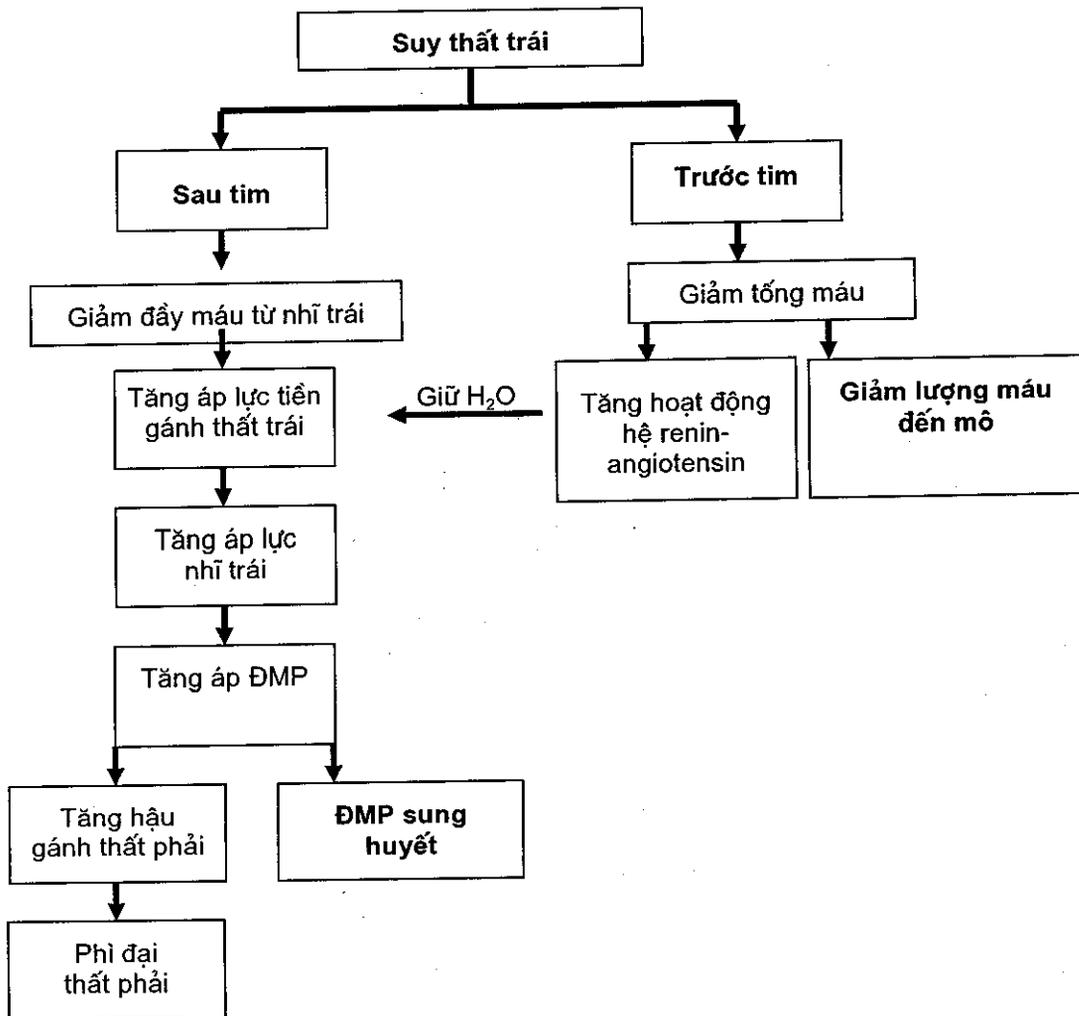
**2.4.1. Tim trái:** bơm máu với áp lực cao (100mmHg) nhờ vậy khối máu bơm ra đủ năng lượng đi hết vòng tuần hoàn lớn thực hiện chức năng cung cấp máu giàu oxy cho mọi tế bào. Tim trái có thể bị suy giảm chức năng do: lực cản lớn ở đại tuần hoàn, ví dụ trong bệnh cao huyết áp, hẹp động mạch chủ, eo động mạch chủ...; quá tải thể tích do máu về thất trái quá nhiều, ví dụ, hở van hai lá, hở van động mạch chủ... dẫn đến tâm thất trái phải hoạt động nhiều nên cơ tim bị suy co bóp yếu nên giảm lượng máu thực tế bơm vào động mạch chủ; giảm huyết áp; do vậy có ứ máu ở tâm thất trái rồi nhĩ trái và cuối cùng là ứ ở tiểu tuần hoàn do khả năng hút máu về nhĩ trái giảm (gồm khó thở, phù phổi cấp, khạc máu, giảm dung tích sống...).



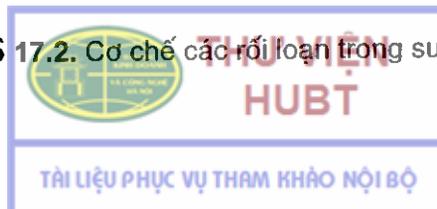
## Các biểu hiện chính của suy tim trái

Sẽ có hai nhóm biểu hiện chính của việc rối loạn giảm bơm máu đi ở phía trước tim suy và tăng ứ đọng máu ở phía sau tim suy. Triệu chứng lâm sàng: chủ yếu biểu hiện ở phổi do ứ máu và giảm lượng máu bơm vào các động mạch đi nuôi cơ quan:

- Giảm bơm máu đến các cơ quan: gây ra các rối loạn như khó ngủ, mệt mỏi, lảo đảo, lười hoạt động, mê sảng... cơ chế do tim trái bơm máu yếu làm giảm lượng máu vào động mạch chủ đi nuôi cơ quan kém làm cho các cơ quan thiếu oxy và chất dinh dưỡng. Đặc biệt máu đến thận giảm sẽ làm tăng tiết renin và hoạt hóa hệ renin-angiotensin gây tăng tái hấp thu Na và nước làm đái ít, tăng thể tích tuần hoàn mặt khác sẽ gây suy thận. Tăng tiết renin còn gây co mạch nên sẽ làm tăng áp lực phía trước tim, làm tim trái phải tăng cường co bóp để tống máu mới thắng được áp lực...



Sơ đồ 17.2. Cơ chế các rối loạn trong suy tim trái



- **Ứ đọng máu ở phổi:**

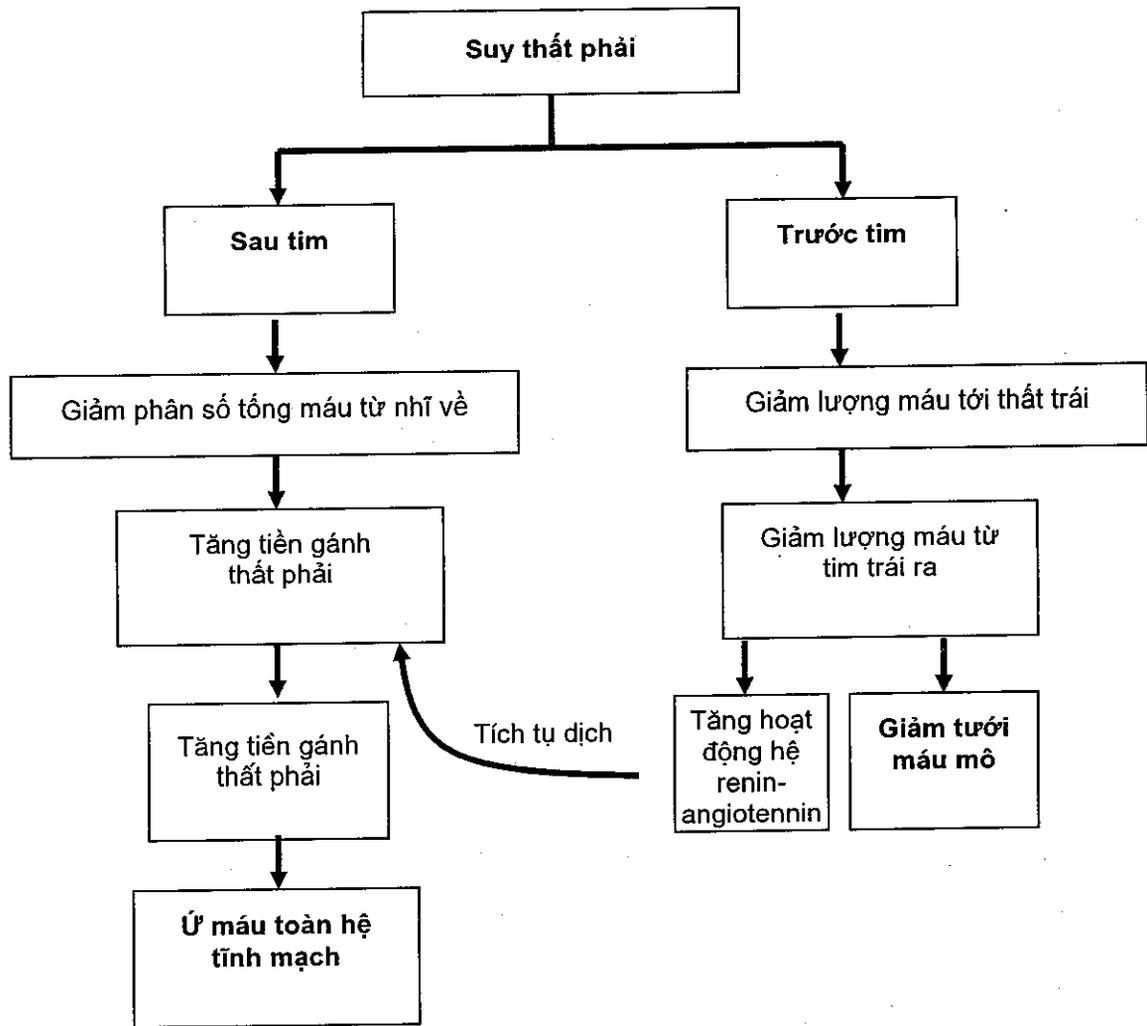
- + **Khó thở:** lúc đầu khó thở khi gắng sức sau đó khó thở tăng lên nhất là tư thế nằm và ban đêm là do cơ tim yếu không đẩy máu đi cũng như hút máu về tim được, máu ứ trệ ở phổi làm phổi mất tính đàn hồi, nên dung tích sống giảm làm cho phổi và các tổ chức thiếu oxy. Ngoài ra, máu ứ ở phổi ảnh hưởng đến  $pO_2$  của động mạch phổi, làm giảm khuếch tán oxy, làm tăng áp lực thủy tĩnh ở mao mạch phổi.
- + **Hen tim:** là những cơn khó thở mạnh xảy ra vào ban đêm do vai trò dây thần kinh phế vị tăng cường hoạt động trong giấc ngủ gây sung huyết phổi và co thắt cơ trơn phế quản.
- + **Phù phổi cấp:** là hiện tượng chất dịch ở mao mạch phổi đột nhiên tràn vào phế nang làm bệnh nhân khó thở dữ dội như chết đuối trên cạn. Cơ chế: tim trái suy, tim phải bình thường, bất chợt tăng hoạt động (do kích thích hay do gắng sức) đẩy một lượng máu quá nhanh và nhiều lên phổi mà tim trái không kịp tổng máu đi kết hợp với tình trạng thiếu oxy làm mao mạch phổi tăng tính thấm, do đó huyết tương và máu thoát vào phế nang gây tràn dịch phế nang, ứ nước ở phổi gây nên các ran ẩm dâng lên như “nước thủy triều” từ đáy lên đỉnh phổi.
- + **Các biểu hiện khác:** rối loạn nhịp thở, giảm dung tích sống, tốc độ tuần hoàn qua phổi chậm, ho khan do phổi bị kích thích vì ứ máu, đôi khi ho máu, xanh tím.

**2.4.2. Tim phải:** bơm máu tới phổi (vòng tiểu tuần hoàn), có thể suy do: lực cản ở phổi (xơ phổi, hẹp động mạch phổi) hoặc do quá tải thể tích (lỗ thông đại - tiểu tuần hoàn, thông liên thất, liên nhĩ...). Hậu quả trực tiếp là: do giảm bơm máu làm máu tới phổi giảm đi; đồng thời do giảm hút máu về tim gây ứ đọng ở hệ tĩnh mạch lớn ngoại biên do suy giảm chức năng hút máu của tâm nhĩ phải (tăng áp lực tĩnh mạch; phù vùng thấp, tím tái, gan ứ máu to ra và giảm chức năng).

**Các biểu hiện chính của suy tim phải:**

- **Giảm bơm máu của tim phải:**

- + **Tăng áp động mạch phổi:** do tim phải suy máu tổng lên động mạch phổi ít làm cho phổi trong trạng thái nghèo oxy do vậy các mạch phổi sẽ co lại gây nên tăng áp mạch phổi, nên thất phải sẽ phải mất nhiều công hơn để tổng máu đi tim sẽ nhanh suy hơn.



**Sơ đồ 17.3. Cơ chế bệnh sinh suy tim phải**

- Giảm hút máu gây ứ đọng chủ yếu biểu hiện ở ngoại biên:
  - + Gan to và rối loạn chức phận gan: huyết áp tĩnh mạch tăng sẽ gây ứ máu ở gan do ở đây có hệ thống mạch xoang tạo nên các túi chứa máu, làm gan to ra, giai đoạn đầu điều trị gan hết ứ máu nhỏ lại, nếu không điều trị thì gan lại to người ta gọi là “gan đàn xẹp”. Sau đó thiếu oxy, tuần hoàn kém kéo dài gây thoái hoá mỡ ở gan, xơ hoá phát triển quanh tĩnh mạch gan gây nên xơ gan cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ, lách to, chán ăn, đầy bụng...
  - + Tĩnh mạch cảnh nổi, phản hồi gan tĩnh mạch cảnh dương tính: tim phía suy gây ứ máu gan và tĩnh mạch cảnh phải, do vậy làm mạch nổi và giãn. Khi ấn vào gan thì bất chợt làm tăng áp lực máu tim phải làm tĩnh mạch cảnh tăng áp lực theo do ứ máu thêm nên nổi lên to hơn.
  - + Giảm bài tiết nước tiểu: do lưu lượng máu qua thận giảm.
  - + Phù thũng do: tăng áp lực thuỷ tĩnh ngoại vi, áp lực keo giảm do giảm protid máu, giữ muối nước gây tăng thể tích máu, giảm lọc cầu thận...

- + Xanh tím: do dãn tĩnh mạch vì ứ máu, do tăng Hb khử > 30% (BT 17,5%).
- + Huyết áp kẹt: do huyết áp động mạch giảm do tim co bóp yếu và huyết áp tĩnh mạch tăng vì ứ máu.
- + Ứ máu, tốc độ tuần hoàn chậm, do lực bóp và hút của tim đều giảm do vậy dễ kết dính tiểu cầu gây huyết khối.

### 3. SUY TUẦN HOÀN DO MẠCH

#### 3.1. Cao huyết áp

Cung lượng tim và sức cản ngoại vi là hai yếu tố quyết định huyết áp. Ở người bình thường huyết áp tương đối ổn định, nếu có tăng hay giảm thì chỉ tạm thời trong giới hạn sinh lý, đó là do cơ chế điều chỉnh biến đổi ngược chiều giữa cung lượng tim và sức cản ngoại vi. Như vậy cao huyết áp là do tăng cung lượng tim hoặc tăng sức cản ngoại vi hoặc tăng cả hai yếu tố đó vượt khả năng điều chỉnh của cơ thể. Cao huyết áp khi: huyết áp tối đa, tâm thu > 140mmHg, huyết áp tối thiểu, tâm trương > 90mmHg.

##### 3.1.1. Phân loại cao huyết áp.

*a. Cao huyết áp thứ phát:* Là loại xác định được nguyên nhân gây cao huyết áp chiếm 10 % trong tổng số các trường hợp cao huyết áp.

- Cao huyết áp do xơ cứng động mạch hoặc xơ vữa động mạch làm sức cản ngoại vi tăng (như ở phần trên và phần rối loạn chuyển hoá lipid).
- Cao huyết áp do thận: thận thiếu máu. Trên lâm sàng chiếm 4% tổng số các trường hợp, hầu hết các trường hợp thận bị thiếu máu (tắc hẹp động mạch thận, cơ thắt động mạch thận, viêm thận) đều đưa đến cao huyết áp. Thực nghiệm gây thiếu máu trên chó của Goldblatt đã dẫn đến cao huyết áp. Ngày nay đã rõ cơ chế: thiếu oxy, tế bào cận cầu thận tiết ra một enzym có tên là renin. Renin tác dụng lên một protein do gan sản xuất là angiotensinogen tạo ra một peptid (10 acid amin) là angiotensin I, rồi angiotensin I biến thành angiotensin II (8 acid amin) có tác dụng làm co cơ trơn thành mạch (làm huyết áp tăng lên). Đồng thời renin kích thích thượng thận tiết aldosteron gây giữ  $\text{Na}^+$ , nước cũng làm tăng huyết áp do tăng thể tích tuần hoàn.
- Cao huyết áp do nội tiết:
  - + U tuỷ thượng thận (pheochromocytoma): nồng độ catecholamin (adrenalin, noradrenalin) tăng cao trong máu làm tăng nhịp tim, tăng lực co bóp cơ tim và co các động mạch gây tăng huyết áp.
  - + Hội chứng Cushing: tăng tiết glucocorticoid và mineralocorticoid dẫn đến ứ natri.

- + Hội chứng Conn: u vỏ thượng thận tăng tiết aldosteron nguyên phát.

Angiotensinogen

↓ ← Renin → tăng tiết aldosteron → tăng giữ  $\text{Na}^+$  và  $\text{H}_2\text{O}$

Angiotensin I (10 aa)

↓

↓

Tăng lưu lượng

Angiotensin II (8 aa)

↓

↓

Co mạch

—————→ Cao HA

- Cao huyết áp do một số nguyên nhân khác:
  - + Hẹp eo động mạch chủ: tăng huyết áp phía trên chỗ hẹp (huyết áp đo ở tay tăng) giảm huyết áp ở dưới chỗ hẹp (mạch đùi khó bắt).
  - + Nhiễm độc glycerin (Glycyrrhizine) hay uống nhiều rễ cây cam thảo: làm ức chế enzym  $11\beta$  Hydroxysteroid dehydrogenase chuyển cortisol thành cortison, làm cho hormon này bị ứ đọng gây tăng tái hấp thu muối và nước.
  - + Có thai: có thể do tăng hormon hay do cơ chế dị ứng miễn dịch và cuối cùng làm thoái hoá bánh rau.

#### b. Cao huyết áp nguyên phát

Khoảng 90 % các trường hợp cao huyết áp chưa tìm được nguyên nhân, được xếp vào cao huyết áp nguyên phát (vô căn), thường gặp ở người trẻ.

Những nghiên cứu gần đây đã làm sáng tỏ hơn một số cơ chế tham gia vào bệnh sinh của cao huyết áp nguyên phát. Tuy nhiên, vẫn chưa biết rõ yếu tố nào là khởi phát bệnh, yếu tố nào duy trì bệnh. Hai yếu tố quyết định huyết áp là cung lượng tim và sức cản ngoại vi, nhưng mỗi yếu tố này lại bị chi phối bởi vô số các yếu tố khác, trong đó đáng chú ý là yếu tố di truyền, tuổi, giới và yếu tố môi trường (NaCl, stress, béo phì...).

- Một số cơ chế gây tăng cung lượng tim trong cao huyết áp nguyên phát:
  - + Vai trò natri: lượng  $\text{Na}^+$  đưa vào cơ thể vượt khả năng đào thải là nguyên nhân làm tăng thể tích tiền tải của tuần hoàn, dẫn đến tăng cung lượng tim. Người ta thấy các dân tộc không có tập quán ăn mặn thì tỷ lệ mắc bệnh cao huyết áp thấp, khi các bệnh nhân cao huyết áp hạn chế lượng muối ăn thì huyết áp của họ cũng giảm. Tuy nhiên, trong thực phẩm và chế độ ăn của một số dân tộc chứa natri nhiều hơn nhu cầu hàng ngày nhưng chỉ có một phần nhỏ dân số biểu hiện sự tác hại của lượng muối cao này. Vì vậy có ý kiến cho rằng: cao huyết áp do natri còn liên quan đến khuyết tật di truyền trong bài tiết natri của thận, trong cơ chế bơm natri của màng tế bào.



- + Vai trò của hệ thống renin - angiotensin: hệ thống này có vai trò trong điều hoà huyết áp và cân bằng natri. Ngoài cơ chế gây tăng huyết áp khi thận thiếu máu đã nói ở trên thì hệ này còn tác động tới tim, mạch, thận qua việc kích hoạt một số yếu tố vận mạch và yếu tố tăng trưởng gây ra co mạch, phì đại tế bào thành mạch.
- + Vai trò hệ thống thần kinh giao cảm: hầu hết các trường hợp cao huyết áp nguyên phát (ác tính) ở người trẻ tuổi đều có tăng catecholamin huyết tương.
- + Vai trò stress: stress có thể kích thích trực tiếp hệ thống thần kinh giao cảm tiết catecholamin làm tăng sức co bóp của tim, tăng nhịp tim dẫn tới cao huyết áp. Nhiều tác giả cho rằng: các stress tâm lý lặp đi lặp lại nhiều lần có thể làm tăng tỷ lệ mắc bệnh cao huyết áp. Tuy nhiên, vai trò stress tâm lý gây cao huyết áp vẫn chưa thật sáng tỏ, các tác động của chúng dường như phụ thuộc vào sự tác động qua lại của ít ra là 3 yếu tố: nguồn gốc stress, nhận thức của mỗi cá thể, tính nhạy cảm tâm lý của cá thể.
- + Chế độ ăn uống: nhiều chất béo, uống nhiều rượu, café, rễ cam thảo...

- Các tác nhân làm tăng sức cản ngoại vi trong cao huyết áp nguyên phát:

Màng tế bào: cao huyết áp nguyên phát thường có những bất bình thường của màng tế bào, rối loạn khả năng vận chuyển các chất (nhất là trao đổi các ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ). Điều này đã được phát hiện trên thực nghiệm và cả ở trên những bệnh nhân cao huyết áp.

- + Phì đại thành mạch: tế bào cơ trơn của thành mạch bị phì đại do tăng sản xuất các yếu tố tăng trưởng khi rối loạn trao đổi natri, tăng tiết catecholamin, angiotensin, insulin. Người ta biết rằng, nội mạc mạch sản xuất các yếu tố dẫn mạch, đặc biệt là nitric oxyd (NO) và các yếu tố co mạch, trước hết là endothelin.

NO có tác dụng dẫn mạch, ức chế tiểu cầu ngưng tụ, ức chế phì đại cơ trơn thành mạch có nghĩa là bảo vệ thành mạch chống xơ vữa và huyết khối. Bệnh nhân cao huyết áp vô căn thường giảm rõ rệt mức sản xuất NO. L-arginin có tác dụng kích thích sản xuất NO, tỏ ra có hiệu quả điều trị trong trường hợp này.

Endothelin gây co tế bào cơ trơn thành mạch, đồng thời làm phì đại và phát triển tế bào này. Bệnh nhân cao huyết áp vô căn thường có tăng endothelin.

- + Trạng thái béo phì, kháng insulin: những người béo phì (nhất là béo phì nửa trên cơ thể - béo do tăng insulin) có tỷ lệ cao mắc bệnh cao huyết áp. Insulin có thể tăng do phản ứng hoặc tăng do bị kháng lại ở ngoại vi. Vai trò của insulin đối với huyết áp bao gồm: làm tăng hấp thu natri và nước ở thận, thay đổi vận chuyển ion qua màng tế bào (tích  $\text{Ca}^{++}$  nội bào), tăng sản xuất yếu tố sinh trưởng tế bào cơ trơn thành mạch, kích thích hoạt động hệ thần kinh giao cảm, tăng tiết endothelin...



### **3.1.2. Hậu quả cao huyết áp**

- Tim: 50% cao HA có biến chứng tim. Bệnh tim do cao HA chiếm 30%: thất trái phì đại, suy tim, suy vành, loạn nhịp, hở động mạch chủ cơ năng...
- Thận: thiếu máu gây tăng tiết renin làm quá trình lọc cầu thận giảm gây suy thận.
- Mắt: tổn thương động mạch và tĩnh mạch vùng mạc, thị lực giảm.
- Não:
  - + Nhẹ: nhức đầu, mất ngủ, giảm lao động trí óc, hay quên...
  - + Nặng: nhũn não, xuất huyết não... chảy máu não thất gây tử vong nhanh.

### **3.2. Hạ huyết áp**

#### **3.2.1. Định nghĩa và cơ chế bệnh sinh các loại hạ huyết áp**

- Định nghĩa: khi huyết áp tối đa, tâm thu < 90 mmHg.
- Điều hòa: áp lực máu phụ thuộc vào nhiều yếu tố: lực đẩy của cơ tim, thể tích máu lưu thông trong cơ thể và độ lớn của các mạch máu nhỏ ngoại vi. Cơ thể kiểm soát áp lực máu động mạch nhờ vào bộ phận nhận cảm nhỏ gọi là baroreceptor nằm ở xoang động mạch cảnh và quai động mạch chủ. Bộ phận nhận cảm này nhận biết áp lực máu và truyền ngay thông tin về não qua phản xạ thần kinh tức thời. Nếu áp lực này quá nhỏ thì sẽ tạo nên một loạt các phản xạ: co các mạch máu nhỏ để dồn máu về các mạch lớn và tăng nhịp tim...

#### **3.2.2. Nguyên nhân gây hạ huyết áp**

- Do dùng thuốc: thuốc hạ áp quá liều, thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm.
- Do bất thường về tim mạch: mạch không đều, suy tim, hay giảm sức bóp của cơ tim.
- Do chảy máu hay mất nước trầm trọng, do chấn thương, hay vết thương nặng ở đầu.
- Do dẫn tĩnh mạch máu tích tụ khi mà đứng lâu và không thay đổi tư thế.
- Do phản ứng dị ứng trầm trọng (sốc phản vệ)
- Mắc một số bệnh mạn tính như bệnh suy thượng thận (bệnh Addison) gây mất cân bằng hormon.
- Hạ huyết áp do giảm lượng máu lưu hành hay gặp hạ huyết áp tư thế: là hạ huyết áp khi thay đổi tư thế đột ngột: đang nằm ngồi dậy quá nhanh.



Máu bị tích tụ ở các mạch ở chân, do vậy giảm lượng máu lưu hành được tổng đi bởi tim. Nó thường được điều hoà bằng các phản xạ nhưng nếu các phản xạ này không đủ nhanh thì sẽ gây nên hạ huyết áp trầm trọng và kèm theo các triệu chứng như cơn choáng váng, hay ngất.

- Hạ huyết áp sau khi ăn: là trạng thái hạ huyết áp xuất hiện sau khi ăn. Loại hạ áp này có cơ chế là do máu được dồn về hệ tiêu hoá nhằm mục đích đồng hoá thức ăn.

*Một số yếu tố nguy cơ gây hạ huyết áp:*

- Người già, phụ nữ có thai, người bị bệnh tim mạch, đái tháo đường, suy giáp, Parkinson..
- Mất nước khi hoạt động thể lực mạnh trong môi trường nóng nực.
- Uống quá nhiều rượu ở những người yếu do rượu làm giãn các mạch máu ngoại biên nên làm giảm thể tích máu lưu thông.
- Dùng thuốc hay một số chất như K, N-acetylcysteine...

### **3.2.3. Một số bệnh lý có hạ huyết áp**

*a. Trụy mạch:* là tình trạng giãn đột ngột hệ tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch, do đó huyết áp tụt đột ngột có khi bằng không mà các cơ chế thích nghi chưa có tác dụng, do đó tim bóp rỗng, thiếu oxy não nghiêm trọng, gan thiếu O<sub>2</sub> sản xuất ra chất VDM (vaso dilatator material) gây nên giãn mạch thêm.

Nguyên nhân: gặp trong các bệnh nội khoa:

- Úc chế trung tâm vận mạch do nhiễm khuẩn, nhiễm độc, làm hư hại thành mạch, cơ tim.
- Do bệnh nhân nằm lâu ngày, khi thay đổi tư thế một cách đột ngột, cường phó giao cảm.
- Do chọc tháo nước ổ bụng nhanh và nhiều gây giãn mạch nội tạng, máu lên não ít.

*b. 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: thiếu máu não đột ngột.

Khác với sốc: sốc không tự động hồi phục và thường 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 dẫn đến ngất, gặp trong các bệnh gây rối loạn dẫn truyền nhĩ thất: Adams - Stokes, hư hại van tim, tim loạn nhịp, hở chủ...



- Ngoài tim: do đau đón, 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, phản xạ thần kinh thích nghi chậm hoặc do có chướng ngại lưu thông máu lên não (phồng động mạch não).

c. **Sốc**: là tình trạng rối loạn sâu sắc về huyết động học và chuyển hoá, đặc trưng bằng suy sụp chức năng tuần hoàn, khiến các cơ quan sinh tồn không được cấp đủ oxy, chất dinh dưỡng để chuyển hóa theo nhu cầu làm tế bào mất chức năng gây phá hủy các cơ quan, kích thích các phản ứng viêm.. đưa đến tử vong.

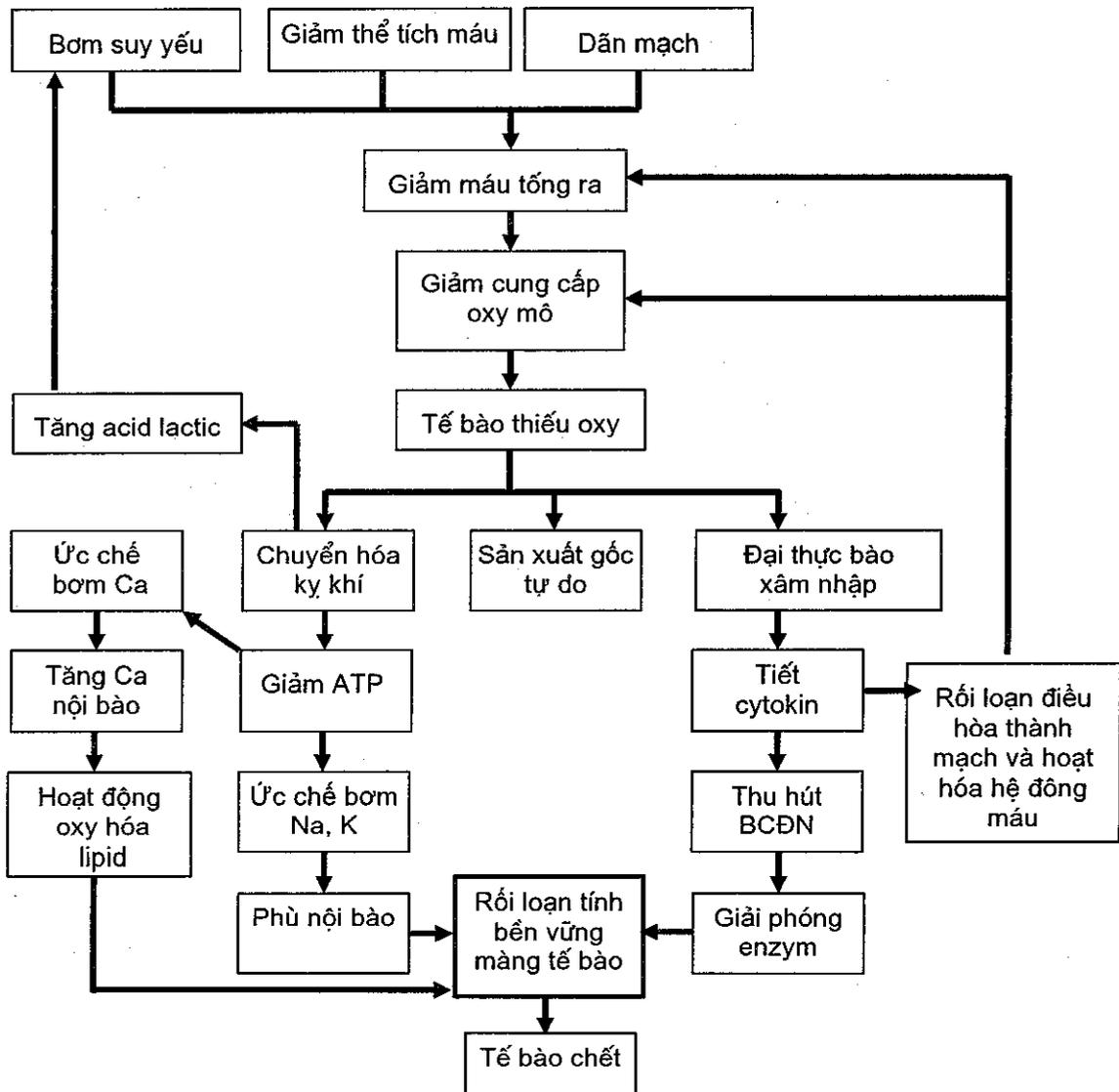
Cơ chế bệnh sinh: do máu giàu oxy không được cung cấp đầy đủ đến các cơ quan thiếu oxy, nên các quá trình chuyển hóa sẽ theo con đường yếm khí tạo nên acid lactic thay cho acid pyruvic (có thể đi vào chu trình citric để tạo năng lượng và chuyển hóa thành các chất khác mà không ứ đọng) và sẽ giảm cung cấp ATP cho cơ thể khi thoái hóa các chất protid, lipid, glucid. Ứ đọng acid lactic sẽ làm toan chuyển hóa, gây dẫn mạch thoát huyết tương (huyết áp tụt), cô đặc máu sẽ làm thiếu oxy cung cấp và sẽ toan chuyển hóa hơn. Giảm cung cấp năng lượng sẽ gây ngừng việc vận chuyển Na ra ngoài tế bào và Ca vào trong tế bào. Đưa đến rối loạn làm Na và nước sẽ tích tụ trong tế bào phù nội bào, tế bào thiếu Ca, sẽ gây ra chết tế bào trong vài phút đến vài giờ tùy theo rối loạn chuyển hóa. Ngoài ra gây nên các rối loạn quan trọng như tạo nên các gốc tự do, sản xuất các loại cytokin viêm tấn công vào màng tế bào, làm biến tính protein, và tổn thương DNA gây hoại tử các tế bào làm suy sụp đa tạng...

Bên cạnh đó, huyết áp tụt sẽ kích thích các baroreceptor ở xoang động mạch cảnh làm tăng nhịp tim và co mạch (da lạnh, tái) do kích thích tủy thượng thận tiết adrenalin và noradrenalin. Một số hormon khác cũng được tiết ra ADH làm tái hấp thu nước, hoạt hóa hệ thống renin làm co mạch tăng giữ nước (đái ít) máu đến thận ít gây phá hủy ống thận gây suy thận..

Có 4 nhóm sốc:

- Sốc tim: gặp trong các bệnh lý: nhồi máu cơ tim, bệnh lý cơ tim, van tim, thủng vách liên thất, vỡ tâm thất, tim bẩm sinh...
- Sốc do tắc nghẽn: tắc mạch phổi, ép tim, tràn khí màng phổi, mổ phình động mạch chủ.
- Sốc giảm thể tích: chảy máu cấp, mất nước do nôn, ỉa chảy, bỏng, viêm tụy, quá liều lợi tiểu.
- Sốc do rối loạn phân bố máu: phản vệ, chấn thương sọ não, chấn thương cột sống, gây mê cột sống, nhiễm trùng.





Sơ đồ 17.4. Các rối loạn trong sốc gây tổn thương tế bào

Cùng có triệu chứng giảm huyết áp nhưng sốc khác với trụy mạch ở chỗ: giảm huyết áp ở sốc diễn ra ít đột ngột, là một dấu hiệu của suy tuần hoàn bên cạnh các dấu hiệu nặng khác: rối loạn chuyển hoá nặng, nhiễm độc, nhiễm toan... Sốc không tự hồi phục như ngất, điều trị khó khăn tùy theo nguyên nhân, giai đoạn sốc, phản ứng bù trừ của cơ thể...

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu định nghĩa suy tim?
2. Trình bày và phân tích bệnh nguyên và bệnh sinh của suy tim?
3. Phân tích cơ chế bệnh sinh các biểu hiện của suy tim trái?
4. Phân tích cơ chế bệnh sinh các biểu hiện của suy tim phải?
5. Cơ chế bệnh sinh của cao huyết áp do thận?
6. Nêu các nguyên nhân thường gặp của hạ huyết áp?
7. Trình bày về các biện pháp thích nghi chính của tim?
8. Trình bày về một số yếu tố làm tăng cung lượng tim trong cao huyết áp nguyên phát?
9. Trình bày về các tác nhân làm tăng sức cản ngoại vi trong cao huyết áp nguyên phát?
10. Trình bày về cao huyết áp do nội tiết và cao huyết áp do những nguyên nhân khác?
11. Trình bày về cơ chế các rối loạn do động mạch vành gây suy tim?

## SINH LÝ BỆNH TIÊU HÓA

### MỤC TIÊU

1. Trình bày cơ chế và biểu hiện rối loạn co bóp, tiết dịch tại dạ dày.
2. Trình bày cơ chế, yếu tố nguy cơ gây loét dạ dày, tá tràng.
3. Trình bày nguyên nhân, cơ chế, hậu quả của tắc ruột, rối loạn hấp thu.
4. Giải thích cơ chế bệnh sinh của tiêu chảy.

### 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG ỐNG TIÊU HÓA

**Cấu trúc:** Gồm 4 lớp:

- Niêm mạc: Có tuyến tiêu hóa và đặc biệt là các tế bào tiết chất nhầy với nhiệm vụ bảo vệ;
- Dưới niêm mạc: Cấu trúc lỏng lẻo, chứa một lưới mao mạch dày đặc với vai trò nuôi dưỡng và vận chuyển;
- Cơ trơn: Bao gồm nhiều lớp với tác dụng nhào trộn và vận chuyển thức ăn;
- Thanh mạc: Có tác dụng bao bọc, làm giảm ma sát và chống dính.

**Chức năng:** Cũng có 4:

- Co bóp: Nhào trộn và đẩy thức ăn từ trên xuống dưới;
- Tiết dịch: Các enzym tiêu hóa để chuyển thức ăn thô thành những chất có thể hấp thu được qua màng ruột, ngoài ra còn tiết hormon và chất bảo vệ;
- Hấp thu: Chủ yếu thực hiện ở ruột non;
- Chức phận bài tiết: Đào thải một số chất cặn bã theo phân (ít quan trọng).

Ở từng đoạn của ống tiêu hóa, các chức năng trên không quan trọng ngang nhau, ví dụ chức năng nhào trộn rất quan trọng ở dạ dày trong khi đó chức năng tiêu hóa và hấp thu được thực hiện chủ yếu ở ruột non... Rối loạn chức phận tiêu hóa có thể xảy ra ở bất cứ đoạn nào với sự biểu hiện ở sự thay đổi về cấu trúc và chức năng của ống tiêu hóa. Nhưng phổ biến và quan trọng là những rối loạn tại dạ dày và ruột.

## 2. RỐI LOẠN TIÊU HÓA TẠI DẠ DÀY

### 2.1. Nhắc lại sinh lý dạ dày

#### 2.1.1. Điều chỉnh tiết acid ở dạ dày

Tuyến dạ dày chủ yếu nằm ở thân vị, gồm hai loại tế bào, trong đó tế bào chính tiết ra pepsinogen và tế bào thành tiết ra acid. Hai chất này chỉ trộn lẫn khi đã vào lòng dạ dày, cho nên dù trở thành có hoạt tính cũng không thể gây tổn thương niêm mạc. Tế bào thành chịu sự kích thích và kìm hãm của nhiều yếu tố phối hợp nhau để có thể tiết ra một lượng acid phù hợp sinh lý. Có 3 tác nhân kích thích và một tác nhân kìm hãm.

- **Tế bào ECL (Entero-Chromaphile Like)** nằm rải rác dưới niêm mạc tiết ra histamin có tác dụng kích thích tế bào thành, đồng thời kích thích cơ dạ dày co bóp. Lượng histamin tiết ra thường trực giúp cho lúc nào trong dịch dạ dày: cũng có một lượng acid tối thiểu (gọi là dịch cơ bản) và luôn luôn co bóp nhẹ (co bóp cơ bản), kể cả khi dạ dày rỗng. Nếu khi đó lượng acid cao bất thường thì có thể do: khối tế bào thành quá lớn (gặp ở một số người); dạ dày bị một nguồn kích thích không sinh lý (ví dụ, cường phế vị, hoặc có u của tế bào G).
- **Tế bào G** nằm rải rác, tiết vào máu một hormon có tên gastrin có tác dụng rất mạnh kích thích tế bào thành. Khi dạ dày nghỉ, chất này tiết tối thiểu góp phần tạo ra dịch vị cơ bản, trong bữa ăn lượng gastrin tiết ra rất lớn, khiến acid tiết tối đa.
- **Thần kinh phế vị** phân nhánh tới tận tế bào thành. Tiết acetylcholin, cũng có tác dụng kích thích. Nó còn có vai trò trong phản xạ (không và có điều kiện) gây tiết dịch vị.
- **Tế bào D** chủ yếu gặp ở hang vị, tiết ra somatostatin có tác dụng kìm hãm tế bào G, tế bào ECL (nghĩa là gián tiếp ức chế tiết acid) đồng thời trực tiếp ức chế tế bào thành.
- **Kết hợp acid với dịch nhầy.** Khi lượng dịch nhầy tiết ra phong phú sẽ có khoảng 20 hay 25% kết hợp với acid (dạng hòa tan), còn lại ở dạng keo phủ lên bề mặt niêm mạc. Đo lượng chất nhầy không dễ, nhưng người ta có thể căn cứ vào lượng acid kết hợp để suy ra lượng dịch nhầy và nhận định về khả năng bảo vệ.

#### 2.1.2. Thành phần và tính chất của dịch dạ dày

- Dịch dạ dày (dịch vị) khoảng 2000-3000 ml/24 giờ, gồm acid chlohydric, pepsinogen, chất nhầy, enzym và một số ion vô cơ. Acid (toàn phần) gồm hai dạng: tự do và kết hợp (với chất nhầy) khoảng 50 - 60 mEq, trong đó acid tự do 45 - 50 mEq, tạo ra pH trung bình 2,0 - 3,5.



- **Chất nhầy:** Là một loại glycoprotein, có độ nhớt cao, hình thành một lớp mỏng bám chặt lấy niêm mạc dạ dày. Do tế bào biểu bì bề mặt dạ dày tiết ra, tồn tại dưới hai hình thức:

- + Tan trong dịch dạ dày;
- + Phủ lên niêm mạc dạ dày.

**Tác dụng:** Bảo vệ niêm mạc, chống lại sức tiêu hủy của pepsin và acid chlohydric; bảo vệ vitamin B12.

Dịch nhầy có pH cao cho nên trong môi trường acid nó tác dụng như một chất đệm, một phần acid tiết ra bị dịch nhầy trung hòa và hình thành các muối: đó là phần acid kết hợp, phần acid còn lại không liên kết gọi là acid tự do, gộp lại là acid toàn phần.

- Sự tiết dịch sinh lý (bữa ăn) gồm hai giai đoạn: Giai đoạn đầu do cơ chế thần kinh, giai đoạn sau chủ yếu do cơ chế nội tiết.

### **2.1.3. Điều hòa tiết dịch dạ dày**

- Cơ chế thần kinh:
  - + Phản xạ không điều kiện (khi thức ăn chạm lưỡi: đường dẫn truyền li tâm là dây phế vị, nếu nó bị phong bế hay bị cắt, sẽ mất phản xạ này;
  - + Phản xạ có điều kiện: Hình thành trên cơ sở phản xạ không điều kiện: dịch vị tiết khi tín hiệu thức ăn xuất hiện ở não (qua giác quan, hoặc chỉ cần nghĩ tới, tưởng tượng ra).
- Cơ chế nội tiết: Khi thức ăn tiếp xúc niêm mạc dạ dày, gastrin và tiết thêm, gây tiết thêm dịch vị; nếu tiết thừa thì somatostatin sẽ kìm lại. Sự điều hòa này giúp tiết dịch phù hợp với thời điểm ăn và chế độ ăn.

## **2.2. Rối loạn co bóp dạ dày**

Co bóp của dạ dày giúp nhào trộn và chuyển dẫn thức ăn xuống tá tràng (sau 4 hay 5 giờ). Quá trình co bóp bao gồm:

- **Trương lực:** Giúp thành dạ dày áp sát vào nhau, đồng thời làm cho sức chứa của dạ dày thích ứng với thể tích thay đổi của khối thức ăn đưa vào. Túi hơi có vai trò điều chỉnh áp lực trong dạ dày;
- **Nhu động:** Đó là những cơn co nhẹ, có chu kì, với tác dụng trộn và chuyển thức ăn. Rối loạn co bóp của dạ dày gồm tăng hay giảm co bóp, kèm hoặc không kèm tăng hay giảm trương lực.

### **2.2.1. Tăng co bóp**

- **Nguyên nhân:** Thường gặp do viêm nhiễm ở dạ dày; do tác cơ học và tác chức năng (giai đoạn đầu có co bóp mạnh, gây đau, buồn nôn; mất cân

bằng thần kinh thực vật (cường phó giao cảm hoặc ức chế giao cảm; thức ăn có tính chất kích thích (rượu, chất độc, hoặc thức ăn bị nhiễm khuẩn, ôi thiu); một số thuốc kích thích dạ dày như histamin, cholin...

- Hậu quả: Vách dạ dày áp chặt vào nhau gây tăng áp ở vùng túi hơi, gây nên triệu chứng ợ hơi, cảm giác nóng rát, đau tức sau mũi ức, nôn ... Đồng thời dạ dày co bóp mạnh nên thức ăn bị đẩy nhanh xuống tá tràng trong khi dịch tụy và dịch mật tiết không kịp dẫn tới tiêu chảy. Hình ảnh X-quang thấy dạ dày ngấn lại và nằm ngang.

### 2.2.2. Giảm co bóp

- Nguyên nhân:
  - + Tâm lý (lo lắng, sợ hãi, bực tức: có vai trò của thần kinh giao cảm);
  - + Cản trở cơ học kéo dài: U, sẹo, dị vật... lúc đầu có tăng co bóp, lâu ngày dẫn đến liệt cơ dạ dày;
  - + Mất thăng bằng thần kinh thực vật (ức chế thần kinh phế vị, cường giao cảm), có thể gặp khi phẫu thuật cắt hai dây phế vị (trong điều trị loét dạ dày) hoặc sau các phẫu thuật lớn trong ổ bụng.
- Hậu quả: Thức ăn tồn đọng lâu trong dạ dày (đầy bụng và khó tiêu); nặng nhất là sa dạ dày sau khi cơ dạ dày tăng co bóp kéo dài (hàng tháng).

## 2.3. Rối loạn chức năng tiết dịch

### 2.3.1. Thăm dò tiết dịch vị

- Đo lượng acid cơ bản (BAO: Basal Acid Output) là lượng acid tiết khi dạ dày nghỉ, không có bất kì kích thích nào, biểu thị bằng mmol/giờ hay mEq/giờ. Nó phản ánh khối lượng tế bào thành, cường độ kích thích thường trực (tối thiểu) của thần kinh, nội tiết.
- Đo lượng acid tiết ra do kích thích: Trước đây, dùng histamin, insulin; nay dùng gastrin (tự nhiên hoặc tổng hợp), GRP (Gastrin Release Peptid) để đo:
  - + PAO hay MAO (Peak acid output hay Maximal acid output) là lượng acid tiết ra tối đa do kích thích, nói lên khối lượng và độ nhạy của tế bào thành;
  - + Tỷ số BAO/PAO: thường được sử dụng để đánh giá, chẩn đoán hoặc dự đoán tình trạng tiết acid của dạ dày trong sinh lý cũng như bệnh lý.
- Còn có thể đo nồng độ pepsinogen trong máu để đánh giá tình trạng tiết dịch của dạ dày vì sau khi được tiết và hoạt động tại dạ dày thì nó cũng được tiết vào máu để rồi thải ra nước tiểu. Nó phản ánh đúng tình trạng



tiết dịch của dạ dày. Đôi khi cần đo cả nồng độ gastrin trong máu vì đây là tác nhân gây tiết acid rất mạnh và đặc trưng, hay được đo kèm với BAO, PAO.

### **2.3.2. Trạng thái tăng tiết dịch, tăng acid**

Nguyên nhân:

- Sinh lý, gặp ở 0,5% người thường khỏe mạnh, không gây nguy hại gì;
- Bệnh lý:
  - + Khi có loét dạ dày, tá tràng, môn vị ;
  - + Hội chứng Zollinger - Ellison: tế bào G bị u đã tiết tối đa gastrin làm thường xuyên tăng tiết dịch vị, pH có thể hạ tới 1,0 (thử nghiệm kích thích dạ dày không làm dịch vị tăng thêm acid);
  - + Viêm đường ruột, viêm ống mật: đôi khi gây tăng tiết dịch, tăng acid, do tác dụng phản xạ thần kinh;
  - + Viêm dạ dày giai đoạn đầu: đa số có tăng acid (nhưng đôi khi lượng dịch giảm); nhiều trường hợp viêm lại có giảm toàn bộ cả chất nhầy và acid.

### **2.3.3. Giảm tiết dịch, giảm acid**

- Sinh lý: Gặp ở 4% số người khỏe mạnh.
- Bệnh lý ngoài dạ dày:
  - + Các trường hợp mất nước như sốt cao, nhiễm khuẩn, tiêu chảy cấp...;
  - + Rối loạn dinh dưỡng: Thiếu ăn, thiếu sinh tố;
  - + Bệnh nội tiết: Thiếu năng tuyến giáp, thượng thận, tuyến yên;
  - + Tâm lý: Xúc động, lo buồn (qua giao cảm).
- Bệnh lý tại dạ dày: Viêm teo và ung thư dạ dày (sớm), cắt nhánh phế vị của dạ dày...

### **2.3.4. Không có acid (vô toan)**

Là trạng thái không có acid tự do trong dịch vị do tổn thương nặng niêm mạc dạ dày.

- Vô toan giả, hay “vô toan hóa học”, khi không thấy acid tự do, song vẫn có acid liên kết, nói lên dạ dày vẫn còn tiết acid, nhưng quá ít nên bị dịch nhầy kết hợp hết (gặp khi viêm dạ dày mạn tính).
- Vô toan thật, hay “vô toan tế bào”: khi không có cả acid tự do lẫn acid kết hợp. Niêm mạc dạ dày chỉ có tiết dịch nhầy, thường gặp trong viêm teo dạ dày, ung thư dạ dày (muộn)...

### 3. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG

#### 3.1. Rối loạn tiết dịch trong bệnh sinh loét dạ dày - tá tràng

Cơ chế chung là các yếu tố tấn công (gồm acid và pepsinogen) mạnh hơn yếu tố bảo vệ (gồm chất nhầy, sự tưới máu và khả năng hàn gắn).

##### 3.1.1. Yếu tố tấn công

- Pepsin: Các quan sát và nghiên cứu đều cho thấy vai trò gây loét của pepsin đã được khẳng định, động vật thực nghiệm thường không bị loét nếu chỉ gây tăng tiết riêng acid, loét sẽ tăng nếu tăng acid phối hợp với pepsinogen, đa số loét tá tràng đều có tăng tiết acid phối hợp với tăng tiết pepsin...
- Acid chlohydric: Schwann từ lâu đã phát biểu một chân lý: “không có acid - không có loét”. Tùy nồng độ acid trong dịch vị, bao giờ cũng có một tỷ lệ acid thấm qua lớp chất nhầy vào tận bề mặt niêm mạc (nhưng sẽ bị ion kiềm trung hòa, hoặc bị dòng máu mang đi), và chính đây là nguy cơ gây loét. Thực tế cho thấy, loét tá tràng không bao giờ gặp ở người vô toan (không tiết acid). Nếu người vô toan mà có loét phải nghĩ đến ung thư (do mất hẳn khả năng bảo vệ). Bằng chứng thuyết phục nhất về vai trò acid là trong hội chứng Zollinger (dịch vị có pH cực thấp) thì 97% bệnh nhân có loét và loét thấp (nơi bảo vệ kém).

##### 3.1.2. Yếu tố bảo vệ

Gồm chất nhầy, ion  $\text{HCO}_3$  (có vai trò trung hòa lượng acid thấm qua lớp nhầy bảo vệ), và khả năng tái tạo niêm mạc. Hai yếu tố sau phụ thuộc vào khả năng tưới máu: máu mang tới ion  $\text{HCO}_3$  và vật liệu hàn gắn; đồng thời mang HCl đi khỏi. Bằng chứng lâm sàng về suy giảm yếu tố bảo vệ đưa đến loét là: khi bị bỏng rộng, mặc dù tiết ít acid nhưng tỷ lệ loét thứ phát vẫn cao; loét thứ phát trong sốc chảy máu; loét do sử dụng lâu dài thuốc kháng viêm không steroid (NSAID). Bằng chứng loét do kém bảo vệ trong khi yếu tố tấn công không tăng, hoặc còn giảm là loét ở cao.

#### 3.2. Các yếu tố gây tăng tiết acid và giảm khả năng bảo vệ (yếu tố nguy cơ)

##### 3.2.1. Yếu tố thể tạng

Nhóm máu: Nhóm O bị loét cao hơn rõ rệt so với các nhóm máu khác; nhóm HLA B5 và DQ-A1 cũng vậy. Một số người bẩm sinh đã có khối lượng cao các tế bào thành, khiến BAO tăng thường xuyên. Một số khác có tình trạng nhạy cảm bẩm sinh với các yếu tố nguy cơ từ ngoại cảnh, ví dụ rất nhạy cảm với thuốc kháng viêm, Helicobacter... trong khi người khác lại hoàn toàn không như vậy.



### 3.2.2. Yếu tố nội tiết

Tiết nhiều hoặc sử dụng nhiều ACTH, cortisol gây suy giảm hàng rào bảo vệ do ức chế tiết dịch dạ dày. Glucose máu giảm cũng làm tăng tiết dịch vị, tăng toan.

### 3.2.3. Yếu tố thần kinh

Cường phó giao cảm gây tăng co bóp và tiết dịch dạ dày, đồng thời rối loạn vận mạch (co thắt mao mạch ở niêm mạc) đưa đến thiếu dưỡng niêm mạc dạ dày. Tình trạng này tạo điều kiện cho HCl, pepsin tiêu hủy niêm mạc dạ dày. Tâm lý (lo lắng, buồn bực) có thể có một vai trò nhất định.

### 3.2.4. Vai trò của thuốc kháng viêm không steroid

Các thuốc kháng viêm không steroid (non-steroid anti inflammatory drugs: NSAID) là yếu tố nguy cơ gây loét dạ dày - tá tràng nổi bật hiện nay. Cơ chế:

- Gây tổn thương trực tiếp niêm mạc dạ dày: Do tính chất acid yếu của NSAID, đặc biệt aspirin nên chúng không bị ion hóa trong môi trường acid cao (ở trong dạ dày) mà phát huy ái tính với lipid, vì thế chúng dễ dàng thấm qua lớp nhày để tiếp cận với biểu mô, nhưng do pH tương đối cao nên chúng có điều kiện ion hóa để phá hủy niêm mạc. Mặt khác, NSAID có khả năng làm giảm tính kỵ nước của lớp nhày giúp acid khuếch tán tiếp cận với biểu mô niêm mạc.
- Một cơ chế khác nữa là khi vào máu NSAID được phân hủy tại gan và hệ võng nội mô để tạo ra các sản phẩm chuyển hóa và được bài tiết theo mật, từ đó gây tổn thương cho niêm mạc ruột (nơi tiếp thu mật).
- Cơ chế gây tổn thương gián tiếp cho niêm mạc dạ dày: NSAID làm suy giảm hàng rào phòng ngự bằng cách ức chế sự tổng hợp PG và NO, từ đó gây giảm lưu lượng vi tuần hoàn ở niêm mạc và ngăn cản quá trình tái tạo sửa chữa. Trong một số trường hợp cụ thể NSAID từ vai trò yếu tố nguy cơ trở thành nguyên nhân gây loét (do tai biến điều trị).

### 3.2.5. Thuốc lá, rượu, stress

Thuốc lá và rượu đã được khẳng định là yếu tố nguy cơ gây loét dạ dày tá tràng. Stress được coi là yếu tố nguy cơ, thông qua việc tiết adrenalin gây co mạch niêm mạc và thông qua ACTH - cortisol gây tăng tiết acid.

### 3.2.6. Yếu tố vi khuẩn (Helicobacter pylori: HP).

Việc phát hiện vi khuẩn HP đã đem lại sự thay đổi lớn trong hiểu biết và quan niệm về viêm loét dạ dày tá tràng. Đây là vi khuẩn có hình xoắn, Gram (-), di chuyển được, sống kí sinh ở niêm mạc dạ dày. Nó có nhiều biện pháp

hữu hiệu chống lại độ toan cao của dịch vị: Đó là do vi khuẩn này có urease nội sinh rất mạnh, tạo ra một lượng lớn  $\text{NH}_4\text{OH}$  có khả năng trung hòa acid ở môi trường quanh chúng trong khi pH của dịch vị rất thấp. HP có vai trò chính trong phần lớn loét tá tràng và dạ dày.

- Trên thực nghiệm và nghiên cứu:

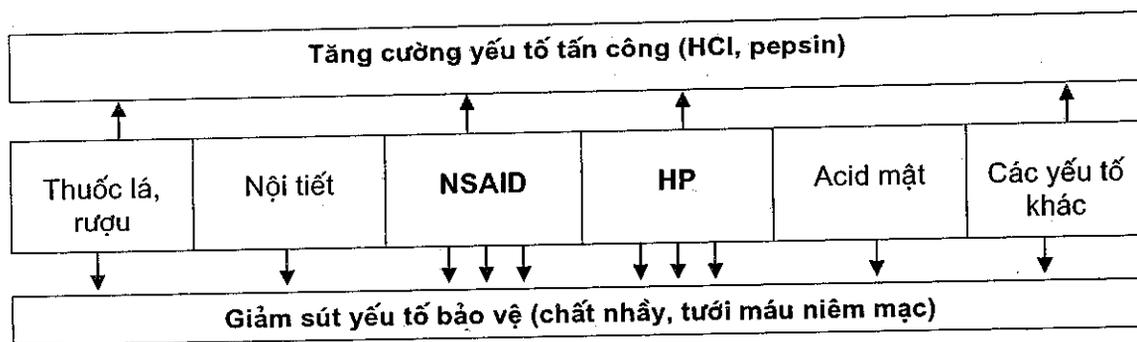
Người ta đã gây được viêm cấp dạ dày với một lượng HP lớn. Nếu viêm kéo dài sẽ chuyển sang loét vì gây tăng tiết acid đồng thời làm giảm khả năng bảo vệ. Nhiều người coi HP là nguyên nhân phổ biến đồng thời là tác nhân quan trọng của rối loạn tiết dịch vị. HP được phát hiện ở 90-96% người loét tá tràng và ít nhất 70% người loét dạ dày.

Như vậy rõ ràng vi khuẩn HP là một trong những nguyên nhân quan trọng của loét dạ dày tá tràng. Chính vì vậy, hiện nay người ta quan niệm khác trước: loét dạ dày tá tràng là một bệnh nhiễm khuẩn; có thể lây nhiễm; có khả năng chữa khỏi bằng kháng sinh; tỷ lệ phải mổ giảm hẳn đi.

- Cơ chế gây loét của HP:

Enzym urease của HP tạo ra amoniac giúp vi khuẩn tạo ra vi môi trường trung tính quanh nó, đồng thời làm tổn thương niêm mạc dạ dày. HP có nhiều cơ chế làm tăng tiết acid đã được chứng minh, qua đó tạo điều kiện cho loét.

Các enzym tiêu hủy protein (protease) có vai trò trong bệnh sinh của loét dạ dày - tá tràng. Đặc biệt một loại protein (được gọi là độc tố tế bào gây hốc: Vaculating cytotoxin - VaC), gây ra các không bào trong tế bào biểu mô niêm mạc. Gen liên quan với protein này là Vac-A. Ngoài ra, một sản phẩm của gen A liên kết với độc tố tế bào của một protein khác (cytotoxin associated gen A: Cag-A) cũng có vai trò trong bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng. Những yếu tố này gây tổn thương niêm mạc, gây viêm tại chỗ, với sự thu hút bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Ngoài ra, nhiều bằng chứng còn cho thấy HP gây tổn thương dạ dày qua sự kích thích lympho bào tiết IgE, hoạt hóa tế bào mastocyt.



Sơ đồ 18.1. Tác nhân gây bệnh và yếu tố nguy cơ trong loét dạ dày - tá tràng

## 4. RỐI LOẠN TIÊU HÓA TẠI RUỘT

### 4.1. Rối loạn tiết dịch tại ruột

#### 4.1.1. Rối loạn tiết dịch mật

- Mỗi ngày gan tiết ra khoảng 500 ml mật, tốc độ tiết cao hơn khi có kích thích của thức ăn lên niêm mạc tá tràng (cơ chế phản xạ và nội tiết). Mật có vai trò: nhũ tương hóa mỡ để hấp thu, qua đó hấp thu vitamin A, D, K, E; kích thích ruột co bóp, tiết dịch; ngoài ra còn có tác dụng diệt khuẩn.
- Giảm tiết dịch mật: Gặp trong: tắc mật, thiếu năng gan (xem Sinh lý bệnh gan); bệnh của hồi tràng, hoặc trong cắt đoạn hồi tràng làm rối loạn chu trình ruột gan.
- Hậu quả: 60% mỡ không hấp thu (phân mỡ); sợ ăn mỡ; thiếu các vitamin tan trong mỡ; dễ trướng hơi tiêu hóa (vì mật còn có tác dụng kích thích co bóp ruột).

#### 4.1.2. Rối loạn tiết dịch tụy

- Dịch tụy có 3 loại enzym chính:
  - + Enzym tiêu protid: Chymotrypsin, trypsin với tác dụng chuyển protid thành polypeptid; carboxylase, aminopeptidase chuyển polypeptid thành acid amin; và nuclease chuyển acid nucleic thành nucleotid.
  - + Enzym tiêu mỡ: lipase.
  - + Enzym tiêu tinh bột: amylase.
- Cơ chế điều tiết dịch tụy:
  - + Thần kinh: Chủ yếu tác dụng của thần kinh X, khi bị kích thích thì giảm tiết, khi bị cắt đứt thì tăng tiết, vai trò của thần kinh trung ương tác dụng qua thần kinh X.
  - + Thể dịch: Tụy bị kích thích bởi hai hormon của ruột là secretin (tá tràng tiết dưới tác dụng pH toan của dịch vị) có vai trò kích thích tụy tiết dịch kiềm; và pancreozymin (do thức ăn đang tiêu kích thích tá tràng tiết ra) có vai trò làm tụy tiết nhiều enzym. Hiện nay người ta sử dụng hai hormon này để thăm dò tiết dịch tụy.
- Thiếu năng tụy: Thường gặp trong viêm tụy kinh điển, đưa đến rối loạn tiêu hóa nặng (protid, lipid, tinh bột đều không tiêu), trong phân còn nguyên hạt bột, sợi thịt, hạt mỡ... Chúng kích thích ruột dẫn tới tiêu chảy, kém hấp thu, nếu kéo dài sẽ gây nên suy dinh dưỡng. Thiếu năng tụy còn gặp khi ống dẫn tụy bị tắc: trong sỏi tụy, giun chui, co thắt bóng Vater.
- Viêm tụy cấp: Đây là bệnh lý viêm hoại tử cấp điển, thường xảy ra ở người béo sau bữa ăn quá nhiều mỡ và protein, khiến tụy tiết nhiều dịch

đến mức gây tăng áp lực trong ống dẫn tụy và ứ tắc dịch tụy. Bình thường các enzym của ống tụy được tiết dưới hình thức tiền enzym và sau khi ra khỏi tuyến mới được mật hoạt hóa, nhưng trong trường hợp trên dịch mật có thể tràn vào mô tụy và hoạt hóa, gây nên tình trạng tụy tiêu và tạo ra những vùng bị hoại tử ở cả tụy và quanh tụy, giải phóng ra các hoạt chất gây rối loạn huyết động học, đau đớn dữ dội và sốc.

#### **4.1.3. Rối loạn tiết dịch ruột**

Ruột tiết ra 3 loại enzym chính:

- Enzym tiêu glucid: maltose, saccharose, lactose; enzym tiêu mỡ: lipase;
- Enzym tiêu protid: trypsin và chymotrypsin. Sự tiết dịch ruột được điều hòa bởi yếu tố cơ học, hóa học và thần kinh thể dịch. Rối loạn tiết dịch ruột thường đưa đến tăng co bóp, gây tiêu chảy và kém hấp thu.

#### **4.2. Rối loạn co bóp tại ruột**

Sự co bóp của ruột quyết định thức ăn qua ruột nhanh hay chậm. Trung bình sau khi ăn 1,5 - 3 giờ thức ăn đến ruột non và nằm tại đó đến giờ thứ 6, thứ 7 thì xuống đại tràng. Ở đại tràng chất cặn bã nằm lại khoảng 24 giờ sau bữa ăn thì bị tống ra ngoài. Rối loạn bao gồm tăng hay giảm co bóp, kèm với tăng hay giảm tiết dịch mà những hậu quả có thể gặp là tiêu chảy, tắc ruột, kém hấp thu và táo bón... tùy trường hợp.

##### **4.2.1. Hội chứng tiêu chảy**

Hàng ngày ống tiêu hóa nhận hàng chục lít chất lỏng từ thức ăn và dịch tiêu hóa, sau đó được ruột hấp thu gần hết và chỉ để lại trong phân khoảng 100ml. Tiêu chảy là tình trạng phân chứa nhiều nước. Phân ở dạng nhão (không thành khuôn) hay dạng lỏng tùy thuộc tỷ lệ nước trong phân. Tiêu chảy bao gồm tiêu chảy cấp và mạn.

- Tiêu chảy cấp: Phân rất nhiều nước (hay toàn nước), đại tiện nhanh, nhiều lần liên tiếp.
- Tiêu chảy mạn: Phân nhão và kéo dài trong nhiều tuần, nhiều tháng, không gây mất nước mà gây hậu quả về dinh dưỡng do giảm hấp thu.

*a. Nguyên nhân:* Được chia thành 3 nhóm chính.

- Tổn thương thực thể ở tế bào niêm mạc ruột do:
  - + Viêm: Do ký sinh trùng, vi khuẩn và độc tố của chúng (thức ăn ôi thiu, nhiễm khuẩn) hoặc do rối loạn cân bằng vi khuẩn ở đại tràng;
  - + Độc chất hoặc dị ứng tại ruột. Kết quả là ruột tăng tiết dịch, tăng co bóp, đẩy phân nhanh chóng xuống đại tràng.



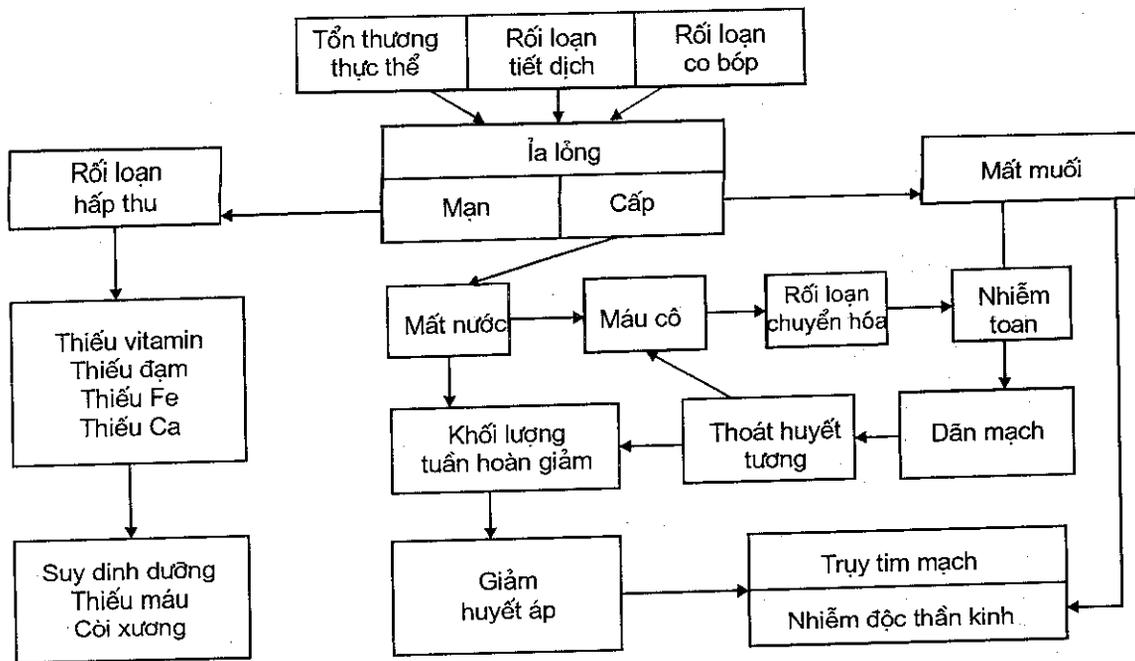
- Thiếu dịch và enzym tiêu hóa: Thiếu acid dạ dày (gặp trong vô toan dạ dày) khiến thức ăn xuống ruột rất nhanh; thiếu enzym tụy (do tắc ống tụy hay viêm tụy mạn tính); thiếu muối mật (như suy gan, tắc mật), thiếu dịch ruột (khi viêm teo niêm mạc ruột, cắt đoạn ruột quá dài), thiếu bản sinh một số enzym tiêu hóa. Tất cả, khiến thức ăn không tiêu (phân lỏng nhón, phân "sống"), kích thích sự co bóp của ruột tổng phân ra ngoài.
- Các nguyên nhân khác làm tăng nhu động ruột: viêm phúc mạc, viêm ruột thừa, u manh tràng, ung thư dạng carcinoid (làm ruột tiết nhiều serotonin làm tăng co bóp ruột).

*b. Cơ chế bệnh sinh tiêu chảy:* Các nguyên nhân trên gây tiêu chảy theo các cơ chế:

- Cơ chế tăng tiết dịch: Đây là cơ chế hay gặp trong viêm ruột; nước được tiết ra từ niêm mạc ruột tăng gấp nhiều lần mức bình thường. Đặc biệt là trong viêm ruột cấp do nhiễm khuẩn (phẩy khuẩn tả, virus...), nhiễm độc (như thức ăn ôi thiu, nấm độc, arsen) gây mất nước cấp. Trong tiêu chảy mạn (viêm do amip, giun sán) thì cơ chế tăng tiết dịch ít quan trọng hơn.
- Cơ chế tăng co bóp: Làm thức ăn qua ruột nhanh mà lại không kịp tiêu hóa. Cơ chế này thường gặp ở các trường hợp viêm ruột nhiễm khuẩn hoặc vô toan dạ dày, thiếu các dịch tiêu hóa (tụy, mật ...) thức ăn ở dạng thô làm tăng áp lực thẩm thấu ở ruột với các dấu hiệu sôi bụng, phân sống, lỏng nhón. Một số thuốc tẩy cũng có tác dụng theo cơ chế này.
- Cơ chế giảm hấp thu: Khiến lượng nước thải theo phân tăng lên; cơ chế này thường gặp trong viêm ruột do các nguyên nhân khác nhau; cắt đoạn ruột quá dài, rối loạn cân bằng vi khuẩn. Thuốc tẩy loại tăng áp lực thẩm thấu ( $MgSO_4$ ) cũng giảm hấp thu theo cơ chế này.

*c. Hậu quả:* Tùy theo tiêu chảy cấp hay mạn mà có hậu quả khác nhau.

- Tiêu chảy cấp: Có hai hội chứng nổi bật,
  - + Rối loạn huyết động học do mất nước quá nhiều, máu bị cô đặc, khối lượng tuần hoàn giảm, huyết áp giảm và gây gánh nặng cho tim dẫn đến suy tuần hoàn).
  - + Nhiễm độc và nhiễm acid do cơ thể còn mất những muối kiềm của dịch tụy, mật và ruột đưa đến nhiễm độc và nhiễm acid. Hơn nữa do rối loạn huyết động học nói trên còn gây rối loạn chuyển hóa (yếm khí), làm trạng thái nhiễm acid càng nặng, dẫn mạch. Cuối cùng là vô niệu cũng là cơ chế quan trọng đưa đến nhiễm độc và nhiễm acid. Mất nước - mất muối kiềm - nhiễm độc càng làm tăng rối loạn huyết động học và hình thành vòng xoắn bệnh lý tự duy trì nếu không được ngăn chặn sớm.
- Tiêu chảy mạn: Do rối loạn tiêu hóa kéo dài nên giảm khả năng tiêu hóa và hấp thu ở ruột có thể dẫn đến thiếu protein, vitamin, thiếu sắt, thiếu calci mà hậu quả cuối cùng là thiếu máu, suy dinh dưỡng, còi xương.



Sơ đồ 18.2. Nguyên nhân cơ chế và hậu quả của tiêu chảy

#### 4.2.2. Hội chứng tắc ruột

Đó là tình trạng một đoạn ruột không lưu thông, khiến phía trên chỗ tắc bị căng dãn do ứ trệ các chất.

- Nguyên nhân: Người ta chia làm hai nhóm nguyên nhân chính :
  - + Nguyên nhân cơ học: Thắt, xoắn, thoát vị, búi giun, u, sẹo.
  - + Nguyên nhân chức năng: Mất thăng bằng thần kinh thực vật, cường phó giao cảm hoặc tê liệt thần kinh làm dãn và liệt một đoạn ruột.
- Diễn biến: Ban đầu đoạn ruột trên chỗ tắc tăng co bóp (đầy chướng ngại vật) biểu hiện bằng cơn đau bụng dữ dội từng đợt, kèm hiện tượng gọi là rắn bò ở thành bụng, trong khi đó ở đoạn dưới chỗ tắc lại giảm co bóp, tiến tới liệt. Sau đó ruột trương hơi vì sự lên men của vi khuẩn gây thối rữa thức ăn, sinh nhiều chất độc. Giảm hấp thu, ứ các dịch tiết của ruột, liệt ruột và cuối cùng là sốc do hậu quả tổng hợp của đau đớn và mất nước, nhiễm độc...
- Hậu quả tắc ruột: Tùy vị trí tắc ở cao hay thấp.
  - + Tắc ở cao, bệnh nhân nôn nhiều dẫn đến mất nước, mất dịch ruột. Nếu tắc ở môn vị bệnh nhân nôn nhiều nên mất cả acid của dịch vị.
  - + Tắc ở tá tràng: Nôn ra dịch ruột (kiềm) gây nên nhiễm độc acid, mất muối.
  - + Tắc ở phân thấp: Có thể không nôn, nhưng biểu hiện nhiễm độc sớm hơn và nặng hơn.

### 4.2.3. Táo bón

Là tình trạng phân rất ít nước gây khó đại tiện hoặc không thể đại tiện; khiến phân nằm lâu trong đại tràng.

- Cơ chế và nguyên nhân:
  - + Tác nghẽn cơ học ở đại tràng, gặp trong u, sẹo hay co thắt kéo dài của đại tràng sigma, do cường phế vị.
  - + Giảm trương lực ruột già, gặp ở người già và người béo, hoặc những người phải ngồi lâu;
  - + Giảm tính thụ cảm cơ học nên người bệnh mất cảm giác mót đại tiện; ví dụ thói quen ngồi lâu bất động, quen nhịn đại tiện... lâu ngày đoạn ruột chứa phân dần rộng (khối phân lớn, khô) và mất cảm giác mót đại tiện;
  - + Thức ăn ít chất xơ, nhiều bột, đường, thịt (thể tích phân nhỏ không đủ để kích thích đại tràng gây cảm giác mót đại tiện)
- Hậu quả:
  - + Trĩ (do rặn nhiều);
  - + Phân tích lâu trong đại tràng (hàng tuần) có thể gây giãn rộng không hồi phục đại tràng và thấm chất độc vào máu (ngứa, mẩn).
  - + Thay đổi tâm lý (dễ cáu kỉnh, tức giận, mệt mỏi).

## 5. RỐI LOẠN HẤP THU

Hội chứng kém hấp thu được coi như tình trạng thiếu năng tiêu hóa.

### 5.1. Sự hấp thu ở các đoạn của ống tiêu hóa

- Miệng: Chỉ hấp thu vài chất (morphin, adrenalin, steroid...). Thực quản: hoàn toàn không có sự hấp thu.
- Dạ dày: Hấp thu rất hạn chế (nước, muối, đường đơn, rượu...)
- Ruột non: Nơi có quá trình hấp thu mạnh nhất: nước, các chất hòa tan, acid amin và dipeptid, acid béo, triglycerid ở dạng nhũ tương, monosaccharid (glucose, fructose).
- Ruột già chủ yếu hấp thu nước và một số sản phẩm chuyển hóa của vi khuẩn,  $\text{NH}_3$ , Indol, vitamin K...

### 5.2. Các điều kiện để đảm bảo hấp thu

Thức ăn phải được chuyển hóa đầy đủ thành dạng có thể hấp thu được - phụ thuộc vào chất lượng dịch tiêu hóa, cũng như thời gian tồn lưu đủ lâu của thức ăn trong ruột non (phụ thuộc vào sự co bóp ở ruột). Niêm mạc hấp thu



phải toàn vẹn, đủ rộng và phải được cấp máu đầy đủ. Vì vậy khả năng hấp thu nói lên chức năng chung của ruột và hội chứng kém hấp thu được coi như tình trạng thiếu năng tiêu hóa.

### 5.3. Bệnh nguyên và bệnh sinh rối loạn hấp thu

Nguyên nhân của rối loạn hấp thu được chia thành hai nhóm lớn:

– Nguyên nhân tại ruột:

- + Nhiễm khuẩn (gây viêm ruột mạn tính hoặc rối loạn cân bằng của vi khuẩn) cũng như sự có mặt của ký sinh trùng đường ruột;
- + Nhiễm độc tiêu hóa: chất độc tác dụng trực tiếp lên niêm mạc tiêu hóa (ngộ độc rượu mạn tính, điều trị bằng thuốc chữa lao);
- + Giảm tiết các enzym tiêu hóa (teo niêm mạc tiêu hóa do nhiễm độc, ức chế tiết các enzym tiêu hóa).
- + Giảm diện hấp thu: Diện tích ruột non khoảng 200 m<sup>2</sup> trong đó 1/3 đầu với vai trò chủ yếu là tiết dịch, 1/3 giữa chủ yếu tiêu hóa và 1/3 cuối chủ yếu là hấp thu. Vì vậy giảm diện tích ruột non ở bất cứ đoạn nào đều giảm hấp thu vì 3 chức năng này liên quan với nhau (cắt bỏ đoạn ruột non quá dài; tắc tuần hoàn cửa, mạc treo, tăng áp lực tĩnh mạch cửa...).

– Nguyên nhân ngoài ruột:

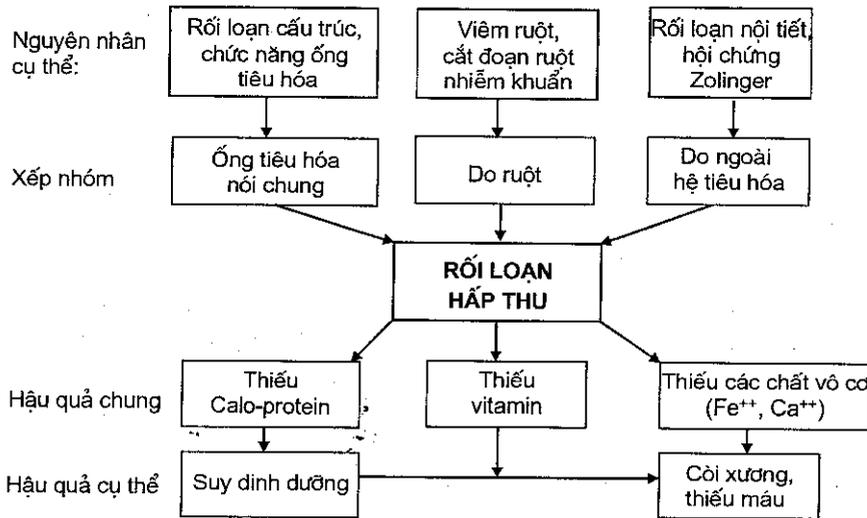
- + Bệnh của dạ dày ảnh hưởng tới co bóp và gây giảm tiết dịch ở ruột (viêm, loét, vô toan, ung thư ...);
- + Suy gan (do thiếu muối mật để hấp thu lipid), suy tụy (làm giảm các enzym tham gia vào quá trình hấp thu);
- + Một số các bệnh nội tiết như suy thượng thân, giáp trạng mà hậu quả là giảm calci huyết gây rối loạn co bóp ruột.
- + Một số bệnh thiếu bẩm sinh các enzym tiêu hóa như thiếu polypeptidase làm ruột không hấp thu và tiêu hóa được gluten (bị tiêu chảy khi ăn bánh mì và sữa), thiếu lactase sẽ không tiêu hóa được lactose ở sữa...

### 5.4. HẬU QUẢ CỦA GIẢM HẤP THU

Tùy thuộc mức độ mà có thể:

- Suy dinh dưỡng do không cung cấp đủ calo (glucid, lipid) và protein.
- Thiếu vitamin và các yếu tố vi lượng đơn thuần hay phối hợp với suy dinh dưỡng.





**Sơ đồ 18.3.** Nguyên nhân cơ chế và hậu quả của rối loạn hấp thu

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Cơ chế các biểu hiện chính khi dạ dày tăng cơ bóp và tăng tiết dịch?
2. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh loét dạ dày - tá tràng?
3. Cơ chế bệnh sinh loét dạ dày - tá tràng do HP?
4. Trình bày các biểu hiện rối loạn tiêu hóa khi thiếu dịch tụy, dịch ruột?
5. Vai trò của dịch mật trong tiêu hóa? Những biểu hiện chính và rối loạn tiêu hóa khi thiếu dịch mật?
6. Hãy kể các nguyên nhân gây tiêu chảy cấp?
7. Cơ chế bệnh sinh của tiêu chảy cấp?
8. Trình bày cơ chế bệnh sinh của tiêu chảy mạn?
9. Hãy giải thích cơ chế gây sốc trong tắc ruột?
10. Nguyên nhân và hậu quả của rối loạn hấp thu tại ruột?

## SINH LÝ BỆNH GAN MẬT

### MỤC TIÊU

1. Trình bày các yếu tố gây rối loạn chức năng gan.
2. Trình bày cơ chế, biểu hiện rối loạn chuyển hóa protid, glucid, lipid trong suy gan.
3. Giải thích cơ chế, biểu hiện tăng áp lực tĩnh mạch cửa trong xơ gan.
4. Trình bày cơ chế, biểu hiện rối loạn chức năng phân chống độc và chuyển hóa sắc tố mật khi gan bị bệnh.
5. Trình bày nguyên nhân và biểu hiện của suy gan.

Về cấu trúc, gan chỉ gồm hai loại tế bào: tế bào nhu mô gan và tế bào Kupfer (thuộc hệ thống liên võng nội mạc); có hai hệ thống mạch xen kẽ: mạch máu và các ống mật.

Về chức năng, gan là một cơ quan lớn nhất 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 thu nhận và chuyển hóa hầu hết các chất thu từ ruột vào và cung cấp nhiều chất cần thiết cho cơ thể. Để thực hiện tốt chức năng, gan nhận một lưu lượng máu tới 1500 ml/phút. Khả năng bù và tái sinh của các tế bào gan rất mạnh, do vậy khi cắt bỏ 70 hay 80% gan, vẫn chưa thấy biểu hiện suy gan. Cũng do vậy, chẩn đoán sớm bệnh gan không dễ, mặc dù hiện nay có nhiều kỹ thuật và phương tiện xét nghiệm hiện đại.

### 1. NGUYÊN NHÂN GÂY RỐI LOẠN CHỨC NĂNG GAN

Do gan ở vị trí cửa ngõ của cơ thể nên các yếu tố gây bệnh có thể xâm nhập vào gan theo nhiều đường khác nhau.

#### 1.1. Các yếu tố gây bệnh

##### 1.1.1. Yếu tố bên ngoài

- Virus gây nhiễm gan gồm EBV (Epstein Barr Virus) gây viêm gan nhẹ ở pha cấp, virus Herpes hoặc Cytomegalovirus ở trẻ sơ sinh hoặc ở người suy giảm miễn



dịch. Hay gặp nhất là virus viêm gan (hepatitis virus) các loại A, B, C, D, E, G (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV và HGV), trong đó B và C để lại hậu quả nặng nề nhất. Tùy theo mức độ nhiễm và phản ứng miễn dịch của cơ thể có thể cấp tính (gây hoại tử lan tràn nhu mô gan) hoặc thể mạn tính rồi chuyển thành xơ gan và ung thư gan - ở đây, nguy hiểm nhất vẫn là hai virus vừa kể. Ở Việt Nam, tỷ lệ người lành mang kháng nguyên virus viêm gan B (HBsAg: Hepatitis B surface Antigen) tới 15 - 20% dân số. Còn vi khuẩn có thể gây viêm gan mạn tính và xơ gan là E. coli và lao.

- **Nhiễm ký sinh trùng:** Sốt rét (gây tan huyết, do vậy sắt dễ tích đọng trong gan), sán lá gan và giun (tạo kén, gây tắc hẹp tĩnh mạch trên gan làm mô xơ phát triển trong gan).

- **Nhiễm độc:**

- Cấp tính như nhiễm độc chì, đồng, clorofoc, tetraclorua carbon, phospho. Nếu nặng, có thể gây hoại tử nhu mô và tử vong; nếu nhẹ và kéo dài, có thể bị xơ gan.
- Mạn tính như nhiễm độc rượu làm tổn thương các tiểu bào quan dạng ống, ty lạp thể, màng bào tương dễ đưa đến suy gan. Ngộ độc mạn làm thay đổi các protein gan, hoặc chất độc đóng vai một hapten kết hợp với protein của gan tạo thành tự kháng nguyên, gây nên viêm gan tự miễn. Có vai trò tạo thuận của di truyền: bệnh gặp với tần suất cao hơn ở những cá thể mang HLA-B8 hoặc HLA-DRw3. Huyết thanh có các tự kháng thể kháng nhân, kháng cơ trơn và kháng ty lạp thể. Lympho bào của bệnh nhân viêm gan do rượu có thể gây độc trực tiếp cho tế bào nhu mô gan. Các acetaldehyd, chất chuyển hóa của rượu không những là chất độc với các enzym của gan mà còn có vai trò kích thích sinh kháng thể chống kháng nguyên của màng tế bào gan.

### 1.1.2. Yếu tố bên trong

- **Ứ mật tiên phát** thường phối hợp với các bệnh tự miễn khác (có kháng thể tự miễn trong máu). Cơ chế miễn dịch làm biểu mô đường mật nhỏ bị tổn thương, xơ hóa phát triển ở khoang cửa lan vào tiểu thùy gan và một số tế bào gan bị hoại tử gây ứ mật trong tế bào gan. Hiện tượng xơ hóa phát triển tăng dần ở khoảng cửa và rìa khoảng cửa, cuối cùng dẫn đến xơ gan.
- **Ứ mật thứ phát** thường do sỏi mật và viêm xơ mạn tính đường mật, làm đường mật giãn rộng, kết hợp với nhiễm khuẩn ở đó. Lâu ngày ứ mật cả bên trong tế bào gan sẽ gây hoại tử và thay vào đó là sự xơ hóa (xơ gan).
- **Ứ trệ tuần hoàn.** Tắc tĩnh mạch trên gan do sự chèn ép của u, áp xe gan do amip, ổ tụ máu, các kén giun hoặc sán gây nên hội chứng Budd - Chiari. Các tế bào gan chủ yếu ở trung tâm tiểu thùy bị hoại tử do thiếu oxy vì xoang gan giãn, lứ máu, cuối cùng là xơ hóa và xơ gan. Tắc tĩnh mạch trong gan do hậu quả của điều trị các thuốc chống ung thư, thuốc giảm miễn dịch hoặc sau tia



xạ. Các tổn thương nhu mô gan và tiến triển thành xơ gan tương tự như hội chứng Budd - Chiari.

- *Do tim*: Viêm ngoại tâm mạc co thắt dày dính, suy tim phải, bệnh phổi mạn tính (hen, xơ phổi, dẫn phế quản...) sẽ gây nên thiếu oxy gan do ứ máu kéo dài ở gan và dẫn đến xơ gan. Trong thực nghiệm, đã gây ứ máu hoặc gây sung huyết gan bằng cách làm hẹp tĩnh mạch chủ dưới, sau đó gan to ra, xuất huyết dưới vỏ gan và tổn thương các tế bào gan ở trung tâm tiểu thùy gan, tiến tới phát triển mô xơ.

- *Rối loạn chuyển hóa*. Gan dự trữ nhiều chất, đồng thời là nơi có cường độ cao chuyển hóa các chất nhờ hệ thống enzym nội bào phong phú. Rối loạn chức năng chuyển hóa của gan có thể do thiếu hoặc thừa enzym, hoặc các chất chuyển hóa. Ví dụ: Bệnh Vol Gierke do thiếu bả sinh glycogen-6-phosphatase nên glycogen bị tích lại làm trương to tế bào gan, tiến tới suy gan và tử vong.

Nhiễm mỡ gan do thiếu chất hướng mỡ như methionin, cholin (nguyên liệu tạo ra phospholipid vận chuyển mỡ ra khỏi gan) gây rối loạn chuyển hóa mỡ đưa đến xơ gan.

Xơ gan do nhiễm sắt: bệnh do di truyền gen lặn ở nhiễm sắc thể thường, gây rối loạn chuyển hóa sắt, các sản phẩm như hemosiderin và hemofuscin tích đọng lại nhiều trong cơ thể và trong gan, gây ra hiện tượng xơ hóa và cuối cùng là xơ gan.

Bệnh Wilson do rối loạn chuyển hóa đồng, bệnh di truyền gen lặn ở nhiễm sắc thể thường, làm giảm khả năng bài tiết đồng vào đường mật hoặc do cấu tạo bất thường của chất chuyển đồng ra khỏi màng tế bào. Hậu quả là giảm tổng hợp xeruloplasmin. Vì vậy đồng không kết hợp được với xeruloplasmin để bài tiết vào huyết tương. Đồng sẽ lắng đọng ở gan và các nhân xám (gây xơ gan và các triệu chứng thần kinh).

## 1.2. Đường xâm nhập của các yếu tố gây bệnh

### 1.2.1. Đường tĩnh mạch cửa

Quan trọng nhất. Bệnh nguyên từ ống tiêu hóa (vi khuẩn, thức ăn). Đã gặp viêm gan do E. coli, thoái hóa mỡ gan do ngộ độc phospho, rượu...

### 1.2.2. Đường ống dẫn mật

Viêm hệ thống dẫn mật do vi khuẩn có thể dẫn đến rối loạn chức năng gan và xơ gan. Ký sinh trùng như giun, sán cũng theo đường này lên gan gây tắc mật cấp tính hoặc tạo thành kén và ổ áp xe, làm chèn ép tĩnh mạch trên gan, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy gây ứ máu ở gan đưa đến thiếu oxy và xơ gan.



### **1.2.3. Đường tuần hoàn**

Nhiều bệnh nguyên theo đường tuần hoàn tới gan (lao, nhiễm trùng huyết, viêm gan do virus B, ngộ độc thuốc mê (clorofoc)....

**1.2.4. Đường bạch huyết.** Amip từ ống tiêu hóa theo đường bạch huyết tới gan.

## **2. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG KHI SUY GAN**

### **2.1. Rối loạn chức năng chuyển hóa**

#### **2.1.1. Rối loạn chuyển hóa protid**

Gan có vai trò rất quan trọng trong việc tổng hợp và thoái hóa protein. Gan vốn là nơi thoái hóa các acid amin và dipeptid nhận từ ống tiêu hóa và tổng hợp một số protid cho huyết tương. Nhóm amin bị khử sẽ tạo thành urê ngay tại gan (chu trình urê). Gan tổng hợp hầu hết albumin, một phần lớn globulin và một số yếu tố đông máu cho huyết tương. Khi gan bị bệnh, chức năng chuyển hóa protid bị suy giảm. Biểu hiện của rối loạn chuyển hóa protid trong bệnh gan:

- Giảm khả năng tổng hợp protid: (xem bài Rối loạn chuyển hóa protid). Ngoài ra, bệnh nhân suy gan dễ bị xuất huyết dưới da và chảy máu do gan kém sản xuất các yếu tố đông máu (II, VII, IX, X), yếu tố chống chảy máu A, B, C, phức hợp prothrombin, fibrinogen.
- Giảm khả năng giáng hóa protid: các polypeptid ngắn và diamini từ ống tiêu hóa có thể thoát khỏi sự giáng hóa mà vào thẳng trong máu (vai trò kháng nguyên) gây tình trạng dị ứng (nổi mẩn, ngứa); nặng hơn nữa, chúng trực tiếp gây nên hội chứng màng não, thường thấy ở những bệnh nhân hôn mê do suy gan.

#### **2.1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid**

Mặc dù hầu hết các tế bào của cơ thể đều có chức năng chuyển hóa lipid, nhưng chuyển hóa lipid được thực hiện chủ yếu tại gan. Chuyển hóa lipid tại gan bao gồm quá trình oxy hóa acid béo tự do để tạo thể ceton và cung cấp năng lượng cho hoạt động chức năng của cơ thể; tổng hợp cholesterol, phospholipid và lipoprotein; tạo triglycerid từ carbohydrat và protein. Khi gan bị bệnh, chức năng chuyển hóa lipid bị suy giảm. Biểu hiện của rối loạn chuyển hóa lipid trong bệnh gan:

- Thiếu muối mật, khiến chế độ ăn nhiều mỡ gây đầy bụng, khó tiêu. Lượng mỡ hấp thu giảm (phân còn mỡ), qua đó gây thiếu các vitamin K, E, A, D cho cơ thể và kèm theo các hậu quả. Lượng mỡ dự trữ trong cơ thể giảm nhanh do giảm hấp thu và cả giảm tạo mỡ từ glucid và protid. Mỡ bị huy động (cạn).

- Mỡ lưu hành trong thành phần các lipoprotein huyết tương cùng với các chất vận chuyển mỡ do tế bào gan tổng hợp và các cholesterol tự do và este hóa cũng giảm.
- Trong tắc mật thì lượng mỡ cũng như cholesterol trong máu đều tăng. Cơ chế là do một phần cholesterol bình thường được đào thải ra ruột qua mật, nay bị giữ lại; một phần nữa là do ứ muối mật trong máu làm cho mỡ dễ tan hơn. Hiện nay, cơ chế ức chế phản hồi trong tuần hoàn gan ruột của acid mật được nói nhiều. Bình thường acid mật tổng hợp từ cholesterol nên khi mật (tắc) bị ứ lại và ức chế phản hồi quá trình tổng hợp đó, khiến cholesterol trong máu tăng. Đây là một chỉ tiêu quan trọng để phân biệt vàng da do tắc mật với vàng da do các nguyên nhân khác.

### **2.1.3. Rối loạn chuyển hóa glucid**

Gan có vai trò hết sức quan trọng đối với chuyển hóa glucid và duy trì nồng độ glucose máu. Tế bào nhu mô gan có khả năng chứa một lượng lớn glucose dưới dạng glycogen nhờ quá trình sinh tổng hợp glycogen. Khi nồng độ glucose máu giảm, glycogen được chuyển trở lại thành glucose để đưa vào máu (tế bào chỉ sử dụng được glucose, không sử dụng được glycogen) nhờ quá trình giáng hóa glycogen. Quá trình giáng hóa glycogen có sự tham gia của enzym phosphatase (chỉ có ở tế bào nhu mô gan). Ngoài ra, gan cũng có khả năng tổng hợp glucose từ một số nguồn khác (acid amin, glycerol, acid lactic) để duy trì nồng độ glucose máu trong lúc đói hoặc khi nhu cầu glucose của cơ thể tăng cao. Vì vậy, khi gan bị bệnh, chức năng chuyển hoá glucid bị suy giảm. biểu hiện của rối loạn chuyển hóa glucid trong bệnh gan:

- Giảm khả năng dự trữ glucose. Thể hiện ở:
  - + Trong và sau bữa ăn, glucose ở máu chậm được gan thu nhận khiến nồng độ chất này tăng kéo dài trong máu.
  - + Xa bữa ăn, gan kém khả năng duy trì nồng độ glucose ở máu nên nồng độ này dễ giảm.
- Tăng các sản phẩm chuyển hóa trung gian của glucid như lactat, pyruvat. Vì gan thiếu năng nên không sử dụng được vitamin B1, để hình thành coenzym phospho hóa đưa những sản phẩm trên vào vòng Krebs.

### **2.1.4. Rối loạn chuyển hóa nước muối**

Biểu hiện rối loạn chuyển hóa nước muối trong suy gan là phù. Phù do giảm áp lực keo trong lòng mạch, nếu có cả tăng áp lực tĩnh mạch của thì phù



còn do tăng áp lực thủy tĩnh (gây cổ trướng). Một cơ chế phụ là do gan giảm khả năng phân hủy một số hormon chuyển hóa nước và muối (ADH, Aldosteron).

## 2.2. Rối loạn chức năng chống độc

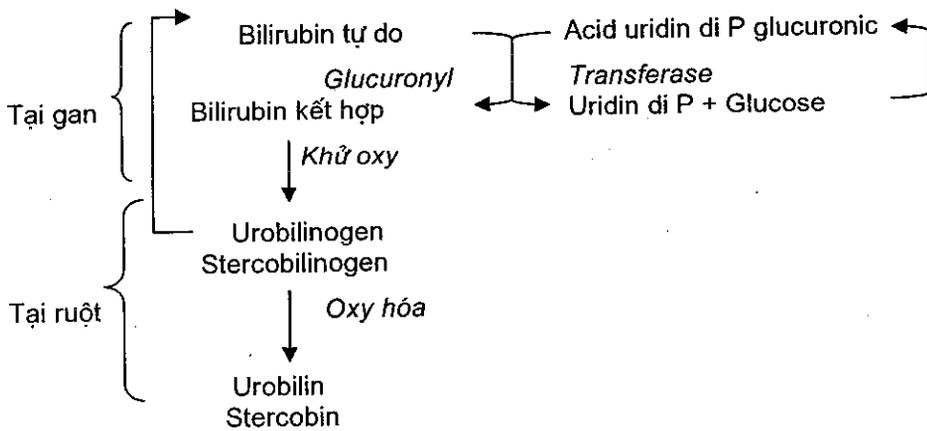
Chức năng chống độc của gan được thực hiện bằng hai phương thức: (1) Cố định và thải trừ do cả tế bào nhu mô gan lẫn tế bào của mô liên võng đảm nhiệm; (2) Các phản ứng hóa học chỉ do tế bào nhu mô gan đảm nhiệm. Sự thể hiện như dưới đây.

- Chậm phân hủy một số hormon: hormon sinh dục (bệnh nhân suy gan có các triệu chứng teo tinh hoàn, mất kích dục tính), hormon vỏ thượng thận 17-hydroxysteroid (bệnh nhân suy gan có hiện tượng ứ muối và ứ nước, thiếu niệu, có phù và cổ trướng).
- Giảm khả năng cố định chất màu: bình thường, khi tiêm chất màu Bengali vào máu thì sau khoảng 1 giờ tất cả chất màu được gan bắt giữ (không còn lưu hành); hoặc với chất BSP (bromosunfophtalein) sau 45 phút, chất màu còn lại trong máu dưới 10%. Khi gan bị bệnh, khả năng cố định chất màu kém, số lượng chất màu còn lưu hành trong máu cao hơn mức quy định.
- Giảm khả năng chuyển chất độc thành chất không độc (hoặc kém độc) bằng các phản ứng hóa học: oxy hóa, như đối với phenylbutazon, hexobarbital; khử oxy như đối với chloramphenicol; thủy phân như đối với fethidin; acetyl hóa như đối với sulphonamid; liên hợp như đối với bilirubin tự do, amoniac, acid benzoic... Đó là cơ sở để tạo ra các nghiệm pháp thăm dò chức năng gan.

## 2.3. Rối loạn chức phận cấu tạo và bài tiết mật

### 2.3.1. Chuyển hóa sắc tố mật

Sắc tố mật (độc, từ sự giáng hóa hemoglobin và một phần từ nhân porphyrin) khi đổ vào máu tới gan được chuyển thành bilirubin kết hợp nhờ phản ứng liên hợp với acid uridin diphospho - glucoronic với sự tham gia của enzym glucuronyl - transferase. Bilirubin kết hợp (không độc) được gan bài tiết ra theo mật. Ở ruột, bilirubin kết hợp được khử oxy (nhờ vi khuẩn đường ruột) thành urobilinogen và stercobilinogen. Một phần urobilinogen được tái hấp thu về gan, tạo nên chu trình ruột - gan của sắc tố mật. Urobilinogen và stercobilinogen ở ruột tiếp tục oxy hóa để thành urobilin và stercobilin rồi đào thải ra phân (mỗi ngày trong phân có chừng 0,1 - 0,2g). (Sơ đồ 19.1).



Sơ đồ 19.1. Chuyển hóa sắc tố mật ở gan và ruột

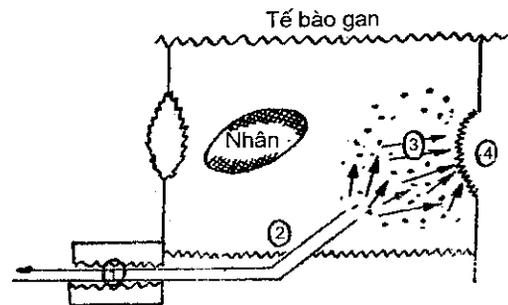
### 2.3.2. Rối loạn chuyển hóa sắc tố mật

Vàng da (hoàng đản) là tình trạng bệnh lý xảy ra khi sắc tố mật trong máu cao hơn bình thường, đủ ngấm vào da và niêm mạc để ta thấy màu vàng. Xếp loại vàng da theo cơ chế bệnh sinh hay được sử dụng nhất. Gồm 3 loại: trước gan, tại gan và sau gan.

- Vàng da (do nguyên nhân) trước gan: Là vàng da do tăng mức hủy hồng cầu nên sinh ra bilirubin tự do quá nhiều. Nguyên nhân (xem bài Sinh lý bệnh tạo máu: phần Thiếu máu tan huyết). Đặc điểm của loại vàng da này là bilirubin tự do tăng cao trong máu nhưng không có trong nước tiểu vì bilirubin tự do không tan trong nước. Gan vẫn bình thường nên tăng cường thực hiện khả năng kết hợp (để khử độc). Vì vậy, bilirubin kết hợp tăng trong mật và phân; suy ra: urobilinogen và stercobilinogen tăng, phân sẫm màu.
- Vàng da tại gan: Rất phức tạp, có 3 nhóm chính, dựa theo 4 khâu chuyển vận sắc tố mật từ máu sang ống dẫn mật (Hình 19.1).

+ Nhóm thứ nhất: Rối loạn khâu hai của vận chuyển bilirubin tự do qua màng tế bào nhu mô gan. Ví dụ: Bệnh vàng da có tính chất di truyền Gilbert (thiếu enzym).

+ Nhóm thứ hai: Rối loạn khâu ba khiến bilirubin tự do không thành bilirubin kết hợp. Ví dụ: Bệnh Crigler Najjar do thiếu enzym transferase: có tăng nồng độ bilirubin tự do trong máu. Bệnh Dubin Johnson do



Hình 19.1. Các khâu (đánh số 1, 2, 3, 4) trong quá trình vận chuyển sắc tố mật

tăng hoạt động của enzym transferase nên bilirubin kết hợp quá tăng trong máu và trong nước tiểu.

- + Nhóm thứ ba: Do tổn thương tế bào nhu mô gan và rối loạn bài tiết mật nên trong máu tăng cả bilirubin tự do (tế bào gan bị tổn thương) lẫn bilirubin kết hợp (rối loạn bài tiết mật) nên có vàng da nhưng phân nhạt màu. Nguyên nhân gây vàng da loại này thường do nhiễm độc (phospho, benzol, iodofoc v.v.), nhiễm khuẩn (virus viêm gan, nhiễm trùng huyết, giang mai).
- Vàng da (do nguyên nhân) sau gan (do tắc mật): Mật từ gan không xuống được ruột, ứ lại, tạo áp lực và tràn vào máu gây vàng da rất nặng, nước tiểu vàng, phân nhạt màu. Các thành phần khác của dịch mật đều tăng theo (cholesterol, acid mật) trong máu.
- + Nguyên nhân: Cơ học (sỏi mật, giun chui ống mật, u đầu tụy, hạch to chèn ép đường dẫn mật...) viêm sẹo, dây chằng, rối loạn thần kinh thực vật gây co thắt cơ Oddi...
- + Đặc điểm: Nếu tình trạng tắc mật diễn ra lâu ngày, nhu mô gan ngày càng bị hư hại thì khả năng liên hợp của tế bào nhu mô gan để chuyển bilirubin tự do thành bilirubin kết hợp sẽ kém dần. Do đó, bilirubin tự do sẽ tăng thay cho tăng bilirubin kết hợp tăng (như ở giai đoạn đầu).

## **2.4. Rối loạn tuần hoàn gan và chức phận tạo máu**

### **2.4.1. Đặc điểm tuần hoàn gan**

Gan có hai nguồn cấp máu: động mạch gan (thuộc động mạch thân tạng) cung cấp mỗi phút 300ml máu (400-500 lít/24 giờ). Máu này giàu oxy (mỗi lít chứa 0,2 lít oxy), nhưng vẫn hoàn toàn không đủ đáp ứng nhu cầu của gan. Gan còn nguồn oxy khác do tĩnh mạch cửa (lưu lượng 1400 - 1600 lít/24 giờ). Máu tĩnh mạch cửa giàu oxy hơn tĩnh mạch khác, vì lách và ruột sử dụng không nhiều oxy (nhất là ngoài bữa ăn). Máu động mạch gan và tĩnh mạch cửa trộn lẫn tại các xoang ở kẽ tế bào khi dồn về tĩnh mạch gan và tĩnh mạch trên gan.

Tim hiểu ở súc vật, máu của thùy trái gan là từ lách, dạ dày và mạc treo tràng dưới. Còn máu ở thùy phải là từ tĩnh mạch mạc treo tràng trên (ruột non và đại tràng phải). Đặc điểm này ở người chưa được chứng minh. Tuy vậy nó vẫn giúp giải thích cơ chế lan tràn của một số trường hợp bệnh từ ruột; như amip hay gây túi mù ở thùy gan phải vì amip hay sống ở manh tràng. Viêm gan hay bắt đầu ở thùy trái có lẽ máu ở đại tràng xuống có nhiều vi khuẩn và chất độc hơn các đoạn đại tràng khác.

### **2.4.2. Rối loạn tuần hoàn gan**

- Giảm lưu lượng tuần hoàn: Nguyên nhân có thể do giảm lưu lượng chung (như sốc, trụy tim mạch...) hay do giảm lưu lượng tuần hoàn cục bộ (như



co thắt động mạch gan, co thắt tĩnh mạch cửa). Hậu quả là có thể ảnh hưởng đến tuần hoàn chung, vì khi thiếu oxy, gan sẽ sản xuất ra VDM (vaso dilatator material) làm giãn mạch hạ huyết áp.

- Ứ máu tại gan: Mọi nguyên nhân cản trở máu tuần hoàn về tim phải, đều gây ứ máu ở gan (suy tim phải, viêm ngoại tâm mạc co thắt, bệnh phổi mạn tính, tắc tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch gan do viêm hoặc do chèn ép) và làm rối loạn chức năng gan.

Hậu quả tùy thuộc vào thời gian ứ máu. Đầu tiên gan có thể to ra do ứ máu, nhưng do nghỉ ngơi hay điều trị, tình trạng suy tim thuyên giảm, gan sẽ nhỏ lại, rồi sau đó lại bị to ra khi tim hoạt động yếu. Tình trạng gan lúc này được gọi là gan đàn xẹp. Khi máu ứ ở gan lâu ngày, gan sẽ bị thiếu oxy kéo dài dẫn đến hoại tử tế bào nhu mô gan quanh tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, tổ chức xơ phát triển dẫn đến hình thái bệnh lý gan hạt cau. Cứ như vậy kéo dài gan sẽ bị thoái hóa mỡ, xơ hóa, rắn và bờ sắc.

- Tăng áp lực tĩnh mạch cửa: Bình thường đã cao nhất cơ thể (6 - 10 cm H<sub>2</sub>O), trong bệnh lý có thể tới 25 - 30 cm H<sub>2</sub>O. Nguyên nhân gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa có thể do huyết áp tĩnh mạch toàn thân tăng hoặc do hệ thống tĩnh mạch cửa bị tắc ở một đoạn nào đó trước hoặc sau xoang (xơ gan, u chèn ép). Tăng áp lực tĩnh mạch cửa lấy xoang làm mốc dựa trên cơ sở nghiên cứu về huyết động và cấu tạo mao mạch trong gan đã giúp cho việc xác định rõ nguyên nhân và chọn phương pháp điều trị thích hợp. Tăng áp lực tại lách đặc trưng cho tăng áp lực máu trước xoang. Trong trường hợp này, có sự chênh lệch lớn giữa áp lực tĩnh mạch lách và gan vì áp lực tĩnh mạch lách tăng còn áp lực tĩnh mạch gan bình thường. Tăng áp lực máu trên gan đặc trưng cho tăng áp lực máu ở sau xoang. Trong trường hợp này, không có sự chênh lệch giữa áp lực tĩnh mạch lách và gan vì áp lực tĩnh mạch lách tăng và áp lực tĩnh mạch gan cũng tăng.

Hậu quả của tăng áp lực tĩnh mạch cửa:

- Mô xơ của gan dễ phát triển do trung tâm tiểu thùy thiếu dinh dưỡng, 1/3 máu qua gan phải đi theo tuần hoàn bên giữa nhánh tĩnh mạch gánh quanh tiểu thùy và nhánh tĩnh mạch trên gan, cho nên mô gan chỉ được nuôi dưỡng nhờ động mạch gan.
- Tuần hoàn bên ngoài gan phát triển:
  - + Gây nôn ra máu do tăng áp lực vòng nối ở thực quản giữa tĩnh mạch vành vị của hệ thống cửa với tĩnh mạch đơn của hệ thống chủ, đổ về tĩnh mạch chủ trên.
  - + Gây trĩ do tăng áp lực vòng nối ở trực tràng giữa tĩnh mạch trĩ trên của hệ thống cửa với tĩnh mạch trĩ giữa và dưới của hệ thống chủ đổ về tĩnh mạch chủ dưới.



- + Gây tuần hoàn bàng hệ do tăng áp lực vòng nối ở quanh rốn giữa tĩnh mạch rốn và cạnh rốn của hệ thống cửa với tĩnh mạch thượng vị, hạ vị của tĩnh mạch chủ dưới. Biểu hiện lâm sàng là những chùm tĩnh mạch ngoằn ngoèo nổi dưới da bụng.

Tuần hoàn bên ngoài gan thấy ở 97% trong những trường hợp có tăng áp lực ở tĩnh mạch của song tuần hoàn này không làm thay đổi áp lực hệ thống cửa. Theo Russelot 1959, nếu đường kính tiết diện bình thường của tĩnh mạch cửa là 2cm thì theo định luật Poiseuille cần phải có 400 tĩnh mạch bên có đường kính 0,5cm mới đảm bảo được một dòng máu tương đương. Điều này không thể có được, do đó tuần hoàn bên làm giảm áp lực không nhiều mà chính nó gây hiện tượng dẫn mạch ở các vòng nối, trong đó quan trọng nhất là vòng nối thực quản. Dẫn tĩnh mạch thực quản gặp ở 50 - 67% trường hợp tăng áp lực cửa, có khi 90% tùy giai đoạn bệnh.

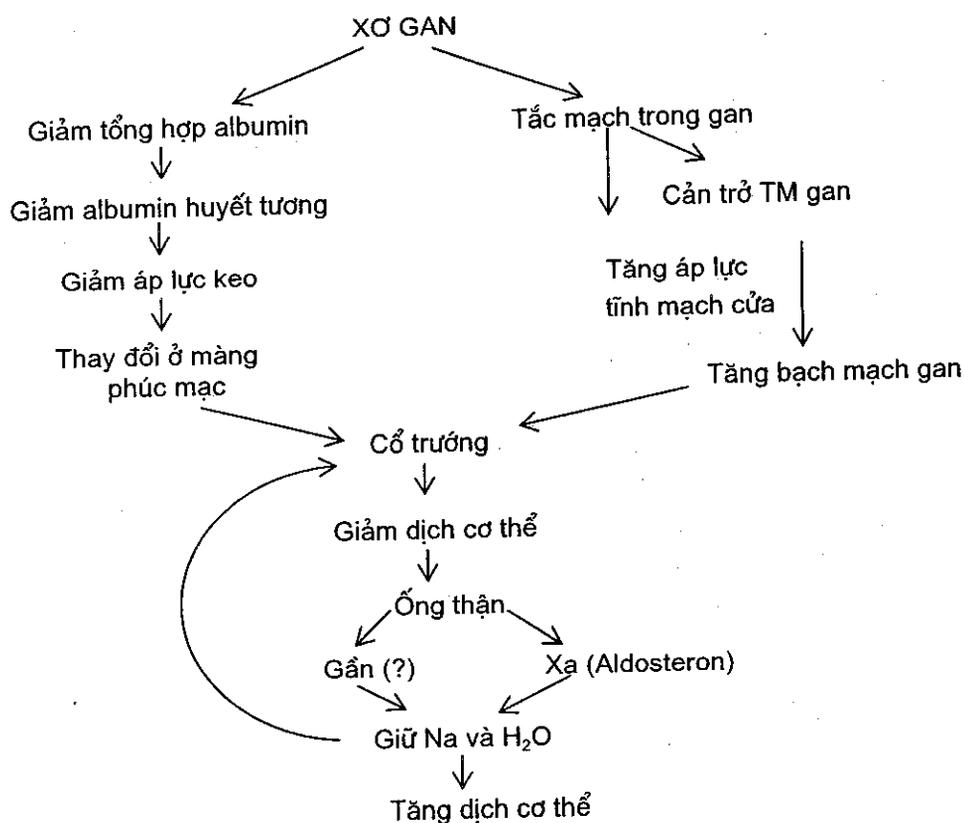
Cơ chế dẫn tĩnh mạch thực quản là do áp lực vành vị lớn, trong đó áp lực ở tĩnh mạch đơn chỉ 1 - 2 cm H<sub>2</sub>O, thành tĩnh mạch cửa là các sợi cơ trơn, mỏng nên dễ bị dẫn và lòng tĩnh mạch cửa không có van nên khi bị tắc, máu ở hệ thống cửa có thể trào ngược về hệ thống chủ qua các vòng nối đó.

- Cổ trướng là một dạng phù thũng, do tăng áp lực thủy tĩnh (tĩnh mạch cửa), tăng tính thấm thành mạch, giảm áp lực keo, ứ đọng hormon giữ nước, muối (Hình 18. 4). Dịch cổ trướng trong xơ gan có thể hàng chục lít, màu vàng chanh và hơi sánh. Cổ trướng có thể gây chèn ép các tạng trong ổ bụng, ảnh hưởng đến hoạt động của cơ hoành gây khó thở. Độ protein trong dịch cổ trướng có thể lên tới 1000mg/l. Vì vậy, chọc tháo nước cổ trướng liên tục sẽ càng gây thiếu protein (khắc phục bằng cách truyền trả lại). Nay, người ta tạo van Spitz-Holter một chiều để nước cổ trướng vào tĩnh mạch (tự truyền).

### 2.4.3. Rối loạn chức phận cấu tạo máu

Bình thường gan là nơi tổng hợp protein, cần thiết cho quá trình cấu tạo hồng cầu. Gan là nơi vừa có tác dụng tăng hấp thu các vitamin tan trong mỡ nhờ chức năng bài tiết mật, lại vừa là kho dự trữ các vitamin ấy. 80% vitamin A trong cơ thể được dự trữ ở gan dưới dạng este của retinol với các acid panmitic. Vitamin D dưới dạng ecgocalciferol hấp thu từ ống tiêu hóa hay colecalciferol tổng hợp ở da đều dự trữ ở gan. Vitamin E cũng được dự trữ ở gan chủ yếu trong các ty lạp thể của tế bào gan. Hàm lượng dự trữ vitamin B12 trong gan cũng rất cao và được vận chuyển đến tủy xương để tạo hồng cầu. Sắt cũng được dự trữ ở gan dưới dạng kết hợp với apoferitin. Vitamin K do vi khuẩn đường ruột tổng hợp được dự trữ ở gan không nhiều, do đó nếu dùng kháng sinh vài ngày đã thấy khả năng đông máu giảm xuống, vitamin K cần thiết cho sự hình thành yếu tố đông máu. Gan là nơi sản xuất các yếu tố đông máu của huyết tương, yếu tố chống chảy máu A, B, C, phức hợp prothrombin, fibrinogen.

Trong bệnh lý của gan thường có những biểu hiện thiếu máu do thiếu protein, sắt, vitamin. Chảy máu do thiếu các yếu tố đông máu và chống chảy máu. Hội chứng chảy máu trong suy gan còn do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, dẫn mạch làm tăng tính thấm thành mạch và lách xơ.



Sơ đồ 19.2. Những cơ chế bệnh sinh của cổ trướng trong gan xơ cửa (theo Scherlock và Seraldon 1963)

### 3. SUY GAN

Suy gan là tình trạng bệnh lý trong đó gan không làm tròn các chức năng của nó và ảnh hưởng đến hoạt động của các cơ quan khác. Biểu hiện lâm sàng và mức độ rối loạn các chức năng tùy thuộc suy gan cấp tính hay suy gan mạn tính.

#### 3.1. Suy gan cấp tính

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

### 3.1.1. Nguyên nhân

Tất cả những nguyên nhân làm gan bị nhiễm độc nặng như phospho, thuốc mê hoặc nhiễm trùng nặng như viêm gan do virus.

### 3.1.2. Biểu hiện

- Lâm sàng: Bệnh nhân có những dấu hiệu nặng ngay từ đầu, hình thành rất đầy đủ và nhanh tùy theo mức độ của xơ gan: dấu hiệu nôn và dấu hiệu thần kinh xuất hiện sớm (như mệt lả, ngủ gà, mất ngủ, nói lẩn, có nhiều hành vi không bình thường, giãy giụa, la hét và đi nhanh vào co giật, hôn mê), xuất hiện xuất huyết dưới da, dạ dày và ruột, rồi sốt tăng lên.
- Xét nghiệm máu: Glucose máu 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.

- Tiến triển của bệnh: Bệnh nhân có thể chết ngay sau 5 - 6 ngày nếu như suy gan thể tối cấp với những rối loạn trong cơ thể như cắt gan thực nghiệm trên súc vật. Nhưng thực tế trên người, bệnh cảnh phức tạp hơn nhiều, tùy thuộc tác nhân gây tổn thương gan ở mức độ nào mà ảnh hưởng đến các cơ quan khác như thận, tiêu hóa... làm cho diễn biến và tiên lượng bệnh khác nhau.

## 3.2. Suy gan mạn tính

### 3.2.1. Nguyên nhân

Suy gan mạn tính thường gặp ở những người bị bệnh gan kéo dài, nhu mô gan bị tổn thương làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Tùy theo mức độ tổn thương mà gan có thể suy hoàn toàn hoặc suy không hoàn toàn nhưng dù là mức độ nào thì ít nhiều cũng đều gây rối loạn chức năng tiêu hóa, tuần hoàn, nước muối và thần kinh.

### 3.2.2. Biểu hiện

- Rối loạn chức năng tiêu hóa: do thiếu mật dẫn đến giảm co bóp và tiết dịch của ruột gây chán ăn, buồn nôn, trướng hơi, đầy bụng, táo bón rồi ỉa lỏng; không nhũ tương hóa được mỡ gây giảm hấp thu mỡ tạo hiện tượng phân mỡ; giảm nhu động ruột. Tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển gây rối loạn hấp thu, dẫn đến suy dinh dưỡng (xem chương Tiêu hoá).
- Rối loạn chức năng tuần hoàn:
  - + Thiếu năng tim mạch do tăng lưu lượng tuần hoàn (ứ máu), ngộ độc cơ tim.

- + Chảy máu là biểu hiện hay gặp nhất ở người bị suy gan mạn tính. Có thể xuất huyết dưới da hay nội tạng gây nôn ra máu, ỉa ra máu.
- + Giảm số lượng hồng cầu do thiếu protein, thiếu sắt, thiếu vitamin B<sub>12</sub> và do chảy máu. Giảm số lượng bạch cầu và tiểu cầu do lách tăng hoạt động.
- + Thay đổi các thành phần máu: giảm albumin, tăng globulin và tùy nguyên nhân gây suy gan khác nhau mà gây rối loạn các enzym khác nhau như cholesterase giảm trong xơ gan, viêm gan, gan tim. Phosphatase kiềm tăng trong viêm gan do tắc mật, glucose - 6 phosphat dehydrogenase, 1P-Fructoaldonase, GPT (glutamo-pyruvic transaminase), GOT (glutamo - oxalic transaminase) tăng trong thường hợp tổn thương tế bào gan.
- Rối loạn chức năng thận: do thận bị tổn thương vì các chất độc chung của cơ thể tăng ở những người suy gan nên gây hội chứng gan thận có thiếu niệu, urê máu cao...
- Rối loạn chức phận thần kinh: Tổ chức thần kinh bị nhiễm độc do các chất độc đối với gan và các chất độc do chính gan không phân hủy được. Biểu hiện của rối loạn thần kinh rất đa dạng từ nhẹ (run chân tay, rối loạn ý thức ...) đến nặng (hôn mê).

### 3.3. Hôn mê gan

#### 3.3.1. Biểu hiện

Hôn mê do suy gan bắt đầu từ những rối loạn thần kinh như chân tay run rẩy, phản xạ tăng, ý thức giảm sút, mơ màng, nói lắp bắp, co giật và cuối cùng là hôn mê.

#### 3.3.2. Cơ chế của hôn mê gan

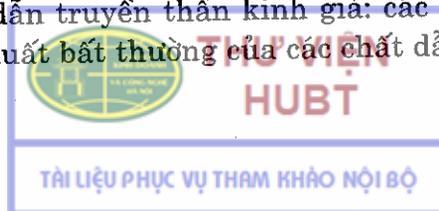
- Tăng amoniac (NH<sub>3</sub>) trong máu: NH<sub>3</sub> được sản xuất ra từ 7 - 8 gam/24 giờ từ hai nguồn: NH<sub>3</sub> nội sinh (do chuyển hóa) từ quá trình khử các nhóm amin của acid amin.

NH<sub>3</sub> ngoại sinh (do vi khuẩn đường ruột gây ra).

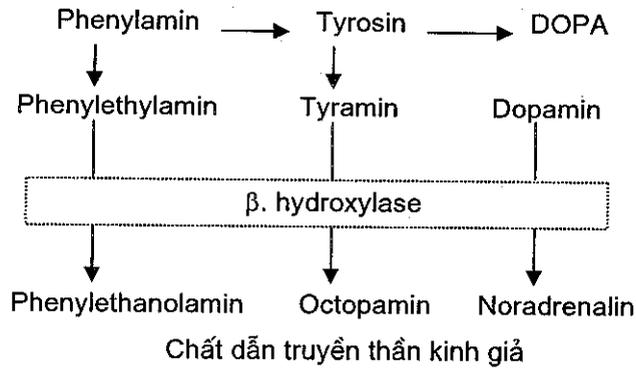
Bình thường NH<sub>3</sub> chỉ có trong máu rất thấp (0,02 - 0,18mg/100ml) nhờ gan, cơ quan duy nhất chuyển nó thành urê không độc.

Trong bệnh lý như xơ gan, NH<sub>3</sub> có thể tăng lên 0,30 mg/100ml và trong hôn mê gan có thể tăng tới 0,54 mg/100ml. Đặc biệt nó thường tăng cao ở những bệnh nhân có chảy máu đường tiêu hóa, do vi khuẩn đường ruột làm tăng NH<sub>3</sub> ngoại sinh.

- Tăng các chất dẫn truyền thần kinh giả: các chất dẫn truyền thần kinh giả là các dẫn xuất bất thường của các chất dẫn truyền thần kinh do quá



trình  $\beta$ -hydroxyl hóa bởi một enzym không đặc hiệu tại tổ chức thần kinh (Sơ đồ 19.3). Nếu sự tích lũy các chất này xảy ra ở não bộ thì gây nên hội chứng tâm thần kinh như mất ý thức, chân tay run lẩy bẩy. Nếu nó tích ở ngoại vi thì gây giảm trương lực tiểu động mạch, hình thành mạch tắt ngoại vi, giảm máu ở nội tạng gây nên hội chứng gan thận.



**Sơ đồ 19.3.** Cơ chế chuyển hóa hình thành các chất dẫn truyền thần kinh giả

- Một số điều kiện thuận lợi tham gia vào các cơ chế hôn mê gan như giảm glucose máu (do gan mất chức năng điều hòa glucose máu), phù tổ chức não (do rối loạn chuyển hóa nước muối), các sản phẩm độc từ ống tiêu hóa không được gan cố định, thải trừ và tình trạng suy sụp cơ thể.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy kể các đường xâm nhập của các yếu tố gây bệnh vào gan?
2. Hãy nêu các rối loạn chuyển hóa trong suy gan?
3. Phân loại vàng da khi có rối loạn chuyển hóa sắc tố mật?
4. Hãy kể các hậu quả thường gặp khi tăng áp lực tĩnh mạch cửa?
5. Hãy trình bày cơ chế gây cổ trướng trong xơ gan?
6. Hãy nêu các xét nghiệm có giá trị để đánh giá rối loạn chuyển hóa protid trong suy gan?
7. Hãy nêu các xét nghiệm có giá trị để đánh giá rối loạn chuyển hóa glucid trong suy gan?
8. Trình bày chức năng chống độc của gan, nghiệm pháp đánh giá?
9. Nguyên nhân và biểu hiện của suy gan mạn?
10. Hãy nêu cơ chế gây hôn mê gan trong suy gan?

## SINH LÝ BỆNH THẬN

### MỤC TIÊU

1. Trình bày nguyên nhân và cơ chế của các biểu hiện rối loạn chức năng cầu thận.
2. Trình bày nguyên nhân và cơ chế biểu hiện rối loạn chức năng ống thận.
3. Nêu các cơ chế gây thay đổi số lượng và chất lượng nước tiểu.
4. Trình bày nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của một số bệnh cầu thận, ống thận.

### 1. NHẮC LẠI ĐẠI CƯƠNG CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG THẬN

1.1. Cấu trúc đơn vị thận (cầu thận và ống thận): xem lại giáo trình Sinh lý học.

#### 1.2. Tuần hoàn thận

Động mạch thận rất ngắn, được tách trực tiếp từ động mạch chủ bụng, số lần phân nhánh không nhiều, cuối cùng là động mạch “đến” đi vào cầu thận; nhờ vậy áp lực máu trong cầu thận rất cao - thích hợp với chức năng lọc. Từ cầu thận ra, có động mạch “đi”, với đặc điểm toả thành lưới mao mạch lần thứ hai cấp máu cho ống thận với huyết áp rất thấp thích hợp cho tái hấp thu. Giữa vùng vỏ và vùng lõi thận có một hệ thống mạch tắt (shunt) nối thông giữa động mạch và tĩnh mạch có vai trò điều chỉnh tuần hoàn thận. Trong một số trường hợp bệnh lý (sốc), hệ thống mạch tắt này mở toàn bộ ra gây thiếu máu đến cầu thận, góp phần gây thiếu niệu hay vô niệu.

#### 1.3. Chức năng thận

- *Chức năng nội tiết:* Tiết renin (duy trì huyết áp); tiết erythropoietin (tạo máu).
- *Chức năng bài tiết* thực hiện bằng cách đưa tất cả các chất phân tử nhỏ từ huyết tương qua một màng lọc - gồm cả chất cần đào thải và chất có ích - sau đó hấp thu lại những chất có ích tại ống thận.
  - Lọc: Được thực hiện ở cầu thận, với các lỗ đường kính khoảng  $40 \text{ \AA}$  cho qua các chất phân tử nhỏ - bao gồm cả sản phẩm đào thải - khỏi huyết tương. Các chất cần đào thải gồm:



- + Sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa (urê, acid uric);
- + Các chất độc nội sinh (bilirubin, các acid)
- + Một số chất độc ngoại sinh (vào bằng đường tiêu hóa và mạch máu).
- Tái hấp thu: Thực hiện ở ống thận. Các chất cần thiết trước đó bị lọc ra từ cầu thận sẽ được tái hấp thu một phần hay toàn bộ ở ống thận:
  - + Những chất được hấp thu lại toàn bộ (acid amin, glucose...);
  - + Những chất chỉ cần đào thải một lượng nhất định, nhưng quá trình lọc đã cho qua cầu thận quá nhiều vì vậy cần tái hấp thu một phần ở ống thận, như  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ . Cơ bản, chúng được hấp thu ở ống lượn gần và được hấp thu bổ sung ở ống lượn xa và ống góp dưới sự điều chỉnh của ADH và aldosteron.
- Bài tiết: Ngoài cách được đào thải bằng lọc, một số chất còn được bài tiết thêm ở ống thận: ví dụ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  ... (có thể gấp 5 lần so với lọc ở cầu thận).

### 1.3.1. Chức năng cầu thận

Chủ yếu là lọc các chất từ huyết tương ra nang Bowman, tạo ra “nước tiểu đầu” - có thành phần giống huyết thanh, chỉ thiếu protein. Bình thường, lưu lượng huyết tương qua cầu thận khoảng 600 ml/phút, và khoảng 120 ml được lọc sang nang Bowman, Mức lọc phụ thuộc vào huyết áp tại cầu thận (đẩy nước ra), áp lực keo huyết tương và áp lực nước trong nang Bowman (kéo nước về). Chúng liên quan nhau theo công thức:  $P_l = P_c - (P_k + P_n)$ ;

Trong đó:

$P_l$ : Áp lực lọc;

$P_c$ : Áp lực máu ở cầu thận (bình thường: 65 - 75mmHg);

$P_k$ : Áp lực keo (protein) của mao mạch cầu thận (bình thường: 28-32mmHg);

$P_n$ : Là áp lực nước ở nang Bowman (khoảng 18mmHg).

Từ công thức trên, người ta cắt nghĩa được sự thay đổi số lượng nước tiểu trong sinh lý và một số quá trình bệnh lý. Khi lượng máu qua thận giảm: mất máu, mất nước, khi bị sốc hoặc trụy tim mạch, huyết áp giảm, làm  $P_c$  giảm, đưa đến  $P_l$  giảm, do vậy lượng nước tiểu giảm. Khi truyền nhiều dịch, uống nhiều nước... lưu lượng tuần hoàn tăng, máu loãng hơn ( $P_k$  giảm), làm  $P_l$  tăng nên tăng lượng nước tiểu.

### 1.3.2. Chức năng của ống thận

- Tái hấp thu: Khi đi trong ống thận, nhiều chất trong nước tiểu nang được tế bào ống thận hấp thu lại (toàn bộ hay một phần tùy từng chất). Gồm hai giai đoạn:

- + Tại ống lượn gần, sự tái hấp thu không chịu ảnh hưởng của hormon. Tại đây, hệ enzym ống thận hoạt động hết công suất, khiến nước và  $\text{Na}^+$  kịp hấp thu 80%,  $\text{K}^+$  kịp hấp thu 100%;
- + Tại quai Henlé, ống lượn xa và ống góp: Nước và  $\text{Na}^+$  được hấp thu theo nhu cầu của cơ thể, nhờ sự điều chỉnh của hormon (ADH và aldosteron).
- Bài tiết: Một số chất trong nước tiểu có nồng độ cao hơn trong máu như: acid hữu cơ thơm, acid hippuric. Những chất này, không những được lọc qua cầu thận mà còn được ống thận bài tiết thêm.

## 2. THAY ĐỔI Ở NƯỚC TIỂU VÀ Ở MÁU TRONG MỘT SỐ BỆNH THẬN

### 2.1. Nước tiểu

#### 2.1.1. Thay đổi về số lượng

Số lượng nước tiểu 24 giờ của người bình thường dao động từ 0,5 - 2 lít (trung bình: 1 - 1,5 lít), phụ thuộc vào nhiều yếu tố: sự thải nước qua mồ hôi và hơi thở (thời tiết), điều kiện và cường độ lao động, chế độ ăn nhiều hay ít nước và khả năng cô đặc nước tiểu của ống thận. Tùy số lượng nước tiểu bài tiết ra trong 24 giờ mà người ta chia ra: đa niệu, thiếu niệu, vô niệu. Khi xem xét số lượng nước tiểu, cần kết hợp với tỷ trọng và nồng độ các chất đào thải để có thể biện luận chính xác hơn.

- Đa niệu: Lượng nước tiểu > 2lít/ 24giờ. Cơ chế chung gây đa niệu là do tăng áp lực lọc ở cầu thận hoặc do giảm khả năng tái hấp thu của ống thận. Ví dụ, khi uống nhiều, dùng thuốc lợi tiểu, ít mồ hôi (trời lạnh)...
- + Đa niệu do bệnh lý của thận hay gặp trong xơ thận: Do tổ chức xơ phát triển xung quanh ống thận làm hẹp các mạch máu, vì thế ống thận giảm khả năng tái hấp thu. Thường gặp ở người cao tuổi, viêm thận mạn tính (viêm bể thận), thận giảm khả năng tái hấp thu. Đa niệu: cũng gặp ở giai đoạn đầu của viêm thận cấp do xung huyết cầu thận làm tăng áp lực lọc (ít ý nghĩa lâm sàng).

Bệnh đái tháo nhạt ngoại biên: do tế bào ống thận kém nhạy cảm với ADH.

- + Đa niệu do các bệnh lý ngoài thận: Đa niệu thẩm thấu: Áp lực thẩm thấu trong lòng ống thận tăng cao, chống lại lực tái hấp thu (đa niệu trong bệnh tiểu đường, khi truyền nhiều dung dịch manitol, một số thuốc lợi tiểu có tác dụng tăng áp lực thẩm thấu trong ống thận). Trong bệnh đái nhạt thể trung tâm (tuyến yên giảm tiết ADH).
- Thiếu niệu: khi lượng nước tiểu bài tiết dưới 0,5 lít/ 24 giờ. Ví dụ khi uống ít, ra nhiều mồ hôi... Đáng chú ý là trường hợp bệnh lý (ở thận và ngoài thận).



- + Thiếu niệu do bệnh lý tại thận: Tổn thương thực thể tại thận làm giảm khả năng lọc của cầu thận, trong khi đó ống thận vẫn tái hấp thu bình thường. Gặp khi viêm cầu thận, sỏi thận, vôi hóa thận...; viêm ống thận: ống thận bị phù nề, tế bào ống thận bong ra làm hẹp lòng ống thận.
- + Thiếu niệu do bệnh lý ngoài thận: Tất cả các trường hợp làm cơ thể mất nước, mất máu, lưu lượng máu giảm, hoặc cung cấp không đủ nước, lưu lượng máu qua thận giảm... khiến P1 giảm - đều dẫn đến thiếu niệu.
- Vô niệu: Khi không có nước tiểu xuống bàng quang. Trong thực tế lâm sàng, khi lượng nước tiểu dưới 0,3 lít/24 giờ đã được coi là vô niệu. Gặp trong: viêm ống thận cấp, khi tế bào ống thận bị phù nề, bong ra (gây hẹp và tắc), nước tiểu nang trực tiếp đổ vào máu. Gặp khi ngộ độc hóa chất (thủy ngân, mật cá trắm...), khi thiếu oxy nặng ở thận (trụy tim mạch, mất máu nặng...).

### 2.1.2. Thay đổi thành phần nước tiểu

Bình thường nước tiểu có màu vàng nhạt, mùi khai nhẹ, tỷ trọng 1,018, chứa một số chất chính như: clorua, phosphat, sulphat, ure, acid uric, creatinin..., một vài trụ trong, một số tế bào lát của đường tiết niệu và bàng quang. Có rất ít hồng cầu, bạch cầu. Trong nhiều trường hợp bệnh lý của thận và ngoài thận, không những số lượng các chất trên tăng cao mà còn xuất hiện một số thành phần khác mà nước tiểu bình thường không có. Chính vì vậy mà xét nghiệm về nước tiểu là một trong các xét nghiệm cơ bản trong lâm sàng.

#### - Protein niệu:

- + Người bình thường có khoảng 50-100 mg/24 giờ, nhưng với kỹ thuật xét nghiệm thông thường dùng trong lâm sàng thì không phát hiện được. Chỉ được coi là có protein, khi có trên 150 mg/24 giờ.
- + Protein niệu do bệnh lý tại thận: Viêm cầu thận, hội chứng thận hư (thận nhiễm mỡ): Do màng lọc cầu thận bị tổn thương, do đó các lỗ lọc rộng ra để lọt qua protein, trong đó đa số là albumin (vì phân tử tương đối nhỏ, dễ lọt ra sớm), khi tổn thương cầu thận càng nặng thì tỷ lệ globulin cũng tăng theo.

Do ống thận: khi chức năng tái hấp thu protein kém, lượng protein mất theo nước tiểu tăng lên.

Trường hợp đứng lâu gặp ở người có thai hay bất thường về cột sống.

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

- **Hồng cầu niệu:**

- + Bình thường, hầu như không có hồng cầu trong nước tiểu. Bằng xét nghiệm cận Addis (ly tâm lấy cận nước tiểu của 24 giờ, đếm số lượng hồng cầu và bạch cầu bằng kính hiển vi), bình thường có: 800-1000 hồng cầu/phút, 1000-2000 bạch cầu/phút. Bằng cận Addis, khi số lượng hồng cầu và bạch cầu lớn hơn các chỉ số trên được xem là hồng cầu niệu vi thể.
- + Hồng cầu niệu xuất hiện trong một số bệnh lý của thận như: viêm cầu thận, viêm ống thận, viêm thận kẽ. Nephron khi bị tổn thương có thể gây chảy máu vào lòng ống thận. Thường gặp trong viêm cầu thận, viêm thận kẽ, viêm ống thận. Hồng cầu niệu là một trong những triệu chứng của bộ phức hợp (trụ niệu, protein niệu và bạch cầu niệu). Trong trường hợp viêm mủ ở thận thì hồng cầu niệu bao giờ cũng đi kèm với bạch cầu, ngoài ra còn thấy bạch cầu thoái hóa và tế bào mủ ở nước tiểu.
- + Các trường hợp tổn thương đường tiết niệu: chấn thương làm vỡ các mạch máu của đường tiết niệu, viêm bàng quang, ung thư thận, bàng quang.., nước tiểu bệnh nhân có nhiều hồng cầu (nhìn bằng mắt thường thấy màu đỏ), gọi là đái máu đại thể. Dùng nghiệm pháp 3 cốc có thể xác định được vị trí của xuất huyết: niệu đạo (cốc đầu có máu) bàng quang (cốc giữa) và từ niệu quản trở lên (cả 3 cốc).

- **Trụ niệu:** Được hình thành do chất tiết, protein, lipid của ống thận vón lại theo khuôn của lòng ống thận.

- + Điều kiện để xuất hiện các trụ: nồng độ protein trong nước tiểu đủ cao; lượng nước tiểu tương đối thấp và chảy chậm trong ống thận để có thời gian hình thành trụ; có những thay đổi về lý hóa ở nước tiểu làm protein dễ đông vón.
- + Tùy theo các thành phần bám trên đó mà người ta chia ra:
  - Trụ trong: do protein và lipid tạo nên thường gặp trong thận nhiễm mỡ, đa u tủy xương.
  - Trụ hạt: Gặp khi viêm cầu thận. Trong trường hợp có nhiều hồng cầu có thể gặp trụ hồng cầu (bạch cầu và hồng cầu bám trên các trụ trong).
  - Trụ liên bào: Có các tế bào ống thận bám trên các trụ trong.

## 2.2. Thay đổi ở máu trong một số bệnh thận

Các sản phẩm do thận đào thải (urê, creatinin, acid, natri...) được lấy từ dòng máu qua thận. Khi chức năng thận suy giảm, các chất này sẽ ứ trệ trong máu biểu hiện bằng tăng nồng độ.



### 2.2.1. Tăng urê máu

- Bình thường, nồng độ urê máu khoảng: 2,5-7,5mmol/L. Tăng urê máu gặp trong các trường hợp: thận giảm khả năng lọc. Mỗi ngày cơ thể tự thoái hóa protein để tạo ra urê nội sinh; ngoài ra urê còn có nguồn gốc ngoại sinh (từ protid thức ăn) được bài tiết qua nước tiểu. Trong các trường hợp suy thận, urê máu thường tăng cao cùng với tình trạng nhiễm độc của cơ thể.
- Hội chứng urê huyết (cao) là hội chứng lâm sàng của người bệnh suy thận nặng bị nhiễm độc, vị thế tăng urê máu được dùng như yếu tố tiên lượng bệnh thận và đánh giá mức độ nhiễm độc trong bệnh thận. Thực ra, bản thân urê không độc, nhưng nó dễ đo và phản ánh mức độ ứ đọng các chất (độc) mà thận suy đào thải không hết. Thủ phạm thật sự gây hội chứng nhiễm độc trong bệnh thận là:
  - + Những sản phẩm chuyển hóa chứa nitơ (N) như creatinin, acid uric;
  - + Các sản phẩm khác như các chất phenol, scatol, indol... từ ruột hấp thu vào máu (bình thường thận vẫn thải ra dễ dàng);
  - + Các acid, các muối... thận vẫn thải hàng ngày, nay ứ lại.

### 2.2.2. Toan máu

Thận tham gia bài tiết  $H^+$ , chống lại quá trình toan hóa máu. Thận suy, kém bài tiết các sản phẩm này, gây tình trạng nhiễm toan máu. Tổn thương tế bào ống thận làm giảm enzym tổng hợp:  $NH_3$  ( $+ H^+ \rightarrow NH_4^+$ ) để thay thế và lấy lại các ion kiềm ( $Na^+$ ,  $K^+$ ) trong các muối đào thải theo nước tiểu, dẫn đến nhiễm toan - rất hay gặp ở viêm cầu thận mạn. Suy thận nặng có thể đưa đến nhiễm toan máu mất bù (giảm pH).

### 2.2.3. Thiếu máu

Các bệnh thận mạn tính hầu hết có thiếu máu nặng hay nhẹ. Phù nề có thể làm máu loãng, nhưng không phải cơ chế đưa đến thiếu máu. Quan trọng nhất gây thiếu máu là giảm hay mất khả năng sản xuất hormon erythropoietin. Các cơ chế khác có thể góp phần làm thiếu máu thêm nặng gồm: mất protein qua nước tiểu (quan trọng trong bệnh nhiễm mỡ thận (viêm thận tối thiểu); các chất độc ứ đọng có thể gây ức chế chức năng tạo hồng cầu của tủy xương.

### 2.2.4. Huyết áp cao

Nhiều bệnh lý của thận nếu có giảm lượng máu đến thận sẽ làm cho tổ chức cận cầu thận tăng tiết renin, dẫn đến tăng huyết áp (xem bài Tuần hoàn).



### 3. THĂM DÒ CHỨC NĂNG THẬN

#### 3.1. Đo thể tích nước tiểu/24 giờ và lượng thải của một số chất trong đó

Với chế độ ăn bình thường, trong đó lượng nước được ấn định; ngoài ra nhiệt độ môi trường được điều chỉnh (để cơ thể không cần chống nóng và lạnh), dựa vào lượng nước tiểu 24 giờ, nếu có đa niệu hay thiếu niệu ta có thể đánh giá sơ bộ về chức năng thận. Tuy vậy cần loại trừ các nguyên nhân ngoài thận (tiểu đường, tiểu nhạt, cao huyết áp, xơ vữa mạch thận...). Đa niệu thường do ống thận (xơ thận); thiếu niệu có thể nghĩ đến bệnh cầu thận. Tuy nhiên, cần đo lượng các chất đào thải 24 giờ sẽ thêm nhiều thông tin hữu ích; và sẽ càng có lợi nếu đối chiếu với nồng độ các chất trong máu.

Đo lượng các chất cần khảo sát: urê, creatinin, acid, phosphat, natri... Từ nồng độ, có thể tính ra lượng đào thải. Cần loại trừ các cơ chế ngoài thận gây tăng hay giảm nồng độ (và lượng) các chất này vì lượng các chất được đào thải trong nước tiểu không chỉ phụ thuộc vào chức năng thận mà còn phụ thuộc vào chế độ ăn, cường độ chuyển hóa, cường độ hoạt động cơ bắp... đặc biệt chế độ ăn giàu protid có thể gây tăng urê huyết.

#### 3.2. Tỷ trọng nước tiểu

Đo tỷ trọng chung của nước tiểu 24 giờ: Bình thường từ 1,015 đến 1,025, có nghĩa thận thải được (tối thiểu) khoảng 15 - 25 gam các chất/24 giờ. Nếu đo tỷ trọng cách nhau 3, 4, hay 6 giờ sẽ có thêm nhiều thông tin để biện luận kết quả. Bình thường, tỷ trọng của các mẫu phải dao động theo thời gian trong ngày. Đó là nhờ khả năng thích nghi của thận (ví dụ, ban đêm do không uống nước, tỷ trọng nước tiểu sẽ cao vọt nếu thận bình thường; tỷ trọng cũng khác nhau giữa sáng và chiều).

Nghiệm pháp: Cho bệnh nhân ăn chế độ có tổng lượng nước khoảng 500ml nước/24 giờ, tập trung nước tiểu 3 giờ một lần và đo tỷ trọng (8 lần đo trong 24 giờ). Người bình thường, tỷ trọng nước tiểu dao động trong ngày: thấp nhất (1,012), cao nhất (1,028). Nếu tỷ trọng giữa các lần đo không chênh lệch nhau thì gọi là đồng tỷ trọng.

- Đồng tỷ trọng cao là hậu quả của giảm chức năng lọc của cầu thận trong khi chức năng cô đặc của ống thận vẫn tương đối bình thường. Gặp trong viêm cầu thận cấp hay mạn.
- Đồng tỷ trọng thấp do khả năng cô đặc của ống thận giảm. Gặp trong xơ thận.

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

##### 3.3.1. Định nghĩa

Hệ số thanh thải (thanh lọc) của thận đối với một chất là thể tích huyết tương (ml) qua thận trong một phút được thận lọc sạch hoàn toàn chất đó. Nói



một cách khác: Hệ số thanh thải của thận đối với một chất là tỷ số giữa chất đó của thể tích nước tiểu trong một phút và nồng độ chất đó trong huyết tương, được biểu thị bằng công thức dưới đây:

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

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

### 3.3.2. *Nghiệm pháp thăm dò hệ số thanh thải của thận*

Một số nghiệm pháp thường dùng:

- Thăm dò chức phận lọc của cầu thận. Điều kiện:
  - + Chất thăm dò không độc với cơ thể, có phân tử lượng nhỏ, tự do qua cầu thận.
  - + Không kết hợp với protein của huyết tương.
  - + Không bị chuyển hóa nhanh trong cơ thể.
  - + Chỉ được lọc qua cầu thận, không bị ống thận tái hấp thu hoặc bài tiết thêm.

Các chất: Inulin, manitol. Nay, để thuận tiện, người ta dùng chất nội sinh creatinin. Bình thường, hệ số thanh thải của creatinin = 120ml/phút.

- Thăm dò chức năng tái hấp thu của ống thận. Điều kiện:
  - + Chất thăm dò phải lọc được qua cầu thận và được ống thận hấp thu một phần.
  - + Không bài tiết thêm ở ống thận.

Có thể dùng: Urê, glucose, acid amin. Hệ số thanh thải của urê < 120ml/phút (khoảng 75ml/phút).

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

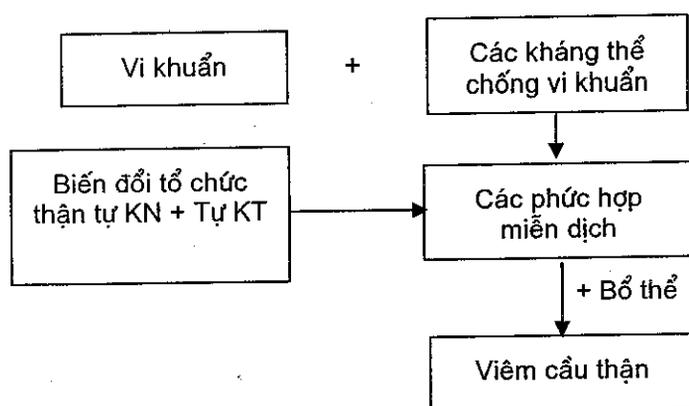
## 4. MỘT SỐ BỆNH LÝ CẦU THẬN VÀ ỐNG THẬN

### 4.1. Viêm cầu thận cấp

- Viêm cầu thận cấp thường là thứ phát sau các trường hợp viêm nhiễm kéo dài ở họng, da, phổi... Nghiên cứu và thống kê cho biết: Viêm cầu thận do viêm họng, viêm hạnh nhân chiếm 54%; do viêm da, viêm ở các bộ phận khác, đặc biệt sau nhiễm khuẩn huyết chiếm 25%. Ở trẻ em,

viêm cầu thận cấp thường xảy ra sau 15-20 ngày viêm họng do liên cầu khuẩn tan máu nhóm A với bệnh cảnh lâm sàng là: phù, tiểu tiện ít.

- Xét nghiệm: Ngoài các xét nghiệm cho biết tình trạng viêm cấp (như tăng số lượng bạch cầu) thì các xét nghiệm về miễn dịch học cho thấy bệnh nhân có kháng thể chống cầu thận và chống liên cầu với hiệu giá cao, bỏ thể toàn phần giảm rõ, có phức hợp miễn dịch lưu hành gồm kháng nguyên (vi khuẩn) và các globulin miễn dịch như IgG và IgM trong máu và lắng đọng ở cầu thận. Dưới kính hiển vi quang học, các cầu thận tụ đầy hồng cầu, nhiều khi thấy hồng cầu tan hết khiến cầu thận chỉ còn là một hình tròn màu hồng thuần nhất.
- Thực nghiệm: Đã gây được viêm cầu thận thực nghiệm theo cơ chế miễn dịch. Cổ điển, Masugi dùng kháng huyết thanh của vịt chống thận thỏ (dùng hỗn dịch nghiền của thận thỏ tiêm cho vịt để tạo kháng huyết thanh vịt chống thận thỏ) tiêm cho thỏ lạnh đã gây được viêm cầu thận. Cavelti dùng thận thỏ trộn với độc tố liên cầu tan máu nhóm A tiêm cho thỏ lạnh cũng gây được viêm cầu thận. Haymann dùng thận thỏ nghiền với tá chất freund tiêm vào ổ bụng thỏ cũng gây được viêm cầu thận.
- Cơ chế bệnh sinh: Các bằng chứng về lâm sàng và thực nghiệm trên đây đã thừa nhận từ lâu: Viêm cầu thận có cơ chế miễn dịch. Khi kháng nguyên (vi khuẩn, độc tố vi khuẩn) xâm nhập, cơ thể sẽ tạo ra kháng thể chống lại. Kháng thể kết hợp với kháng nguyên hình thành các phức hợp miễn dịch lưu hành. Một số phức hợp lắng đọng tại các mao mạch cầu thận gây hoạt hóa tại chỗ hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin huyết tương, hấp dẫn bạch cầu... tạo ra một ổ viêm lâm xung huyết và tổn thương cầu thận. Chức năng lọc của cầu thận bị giảm, protein và một số tế bào lọt qua cầu thận vào nước tiểu. Chức năng ống thận ít bị ảnh hưởng (vẫn còn khả năng cô đặc) nên tỷ trọng nước tiểu cao.



Sơ đồ 20.1. Tóm tắt cơ chế bệnh sinh viêm cầu thận cấp

- Biểu hiện và hậu quả: Thiếu niệu hoặc vô niệu. Nước tiểu màu đỏ, đục, tỷ trọng cao, có protein, hồng cầu, bạch cầu, trụ hạt... Máu: toan máu, ứ nhiều sản phẩm chuyển hóa đưa đến "hội chứng tăng urê huyết", tăng

áp lực thẩm thấu (do  $\text{Na}^+$  là chủ yếu) gây phù. Hậu quả: suy thận, hôn mê thận.

#### 4.2. Viêm cầu thận mạn

- Nguyên nhân gây viêm cầu thận mạn rất phức tạp, có một số trường hợp do viêm cầu thận cấp chuyển thành, còn đa số trường hợp là viêm cầu thận mạn ngay từ đầu và dẫn đến suy thận. Nguyên nhân gây viêm cầu thận mạn chưa rõ, nhưng cơ chế bệnh sinh thì hướng về tự miễn, quá mẫn typ III, xảy ra sau các bệnh hệ thống, có tính gia đình. Người ta cũng phát hiện được phức hợp miễn dịch lưu hành ở trong máu và dạng bám ở cầu thận, hoạt tính bổ thể giảm trong huyết thanh và sự có mặt của thành phần C3 ở phức hợp miễn dịch cầu thận. Vì thế người ta xếp viêm cầu thận thuộc quá mẫn typ III.
- Xếp loại: Tổn thương cầu thận nhẹ nhất gặp trong hội chứng thận hư nhiễm mỡ. Dưới kính hiển vi quang học, không phát hiện được bất kỳ tổn thương nào mặc dù bệnh nhân có thể mất hàng chục gram protein mỗi ngày theo nước tiểu. Chỉ sau khi nghiên cứu bằng kính hiển vi điện tử mới phát hiện tình trạng các lỗ lọc rộng ra và tổn thương loại này có thể tràn lan khắp thận. Tổn thương nặng nhất là cầu thận tăng sinh tiến triển nhanh. Giữa hai thể này có nhiều thể trung gian.

Hội chứng thận hư, nhiễm mỡ	
Bệnh cầu thận thay đổi tối thiểu (thận hư)	Các thể từ nhẹ tới nặng 
Bệnh cầu thận màng (membranous glomerulonephritis)	
Xơ cầu thận ổ, cục bộ (focal proliferative)	
Bệnh cầu thận tăng sinh gian mạch	
Viêm cầu thận màng - tăng sinh (membrano-proliferative)	
Viêm cầu thận tăng sinh	
Viêm cầu thận cấp tăng sinh lan toả (diffuse proliferative)	
Viêm cầu thận tăng sinh tiến triển nhanh (crescentic glomerulonephritis)	<b>Viêm cầu thận tăng sinh tiến triển nhanh</b>

#### *Thận hư nhiễm mỡ*

Đó là tình trạng rất nhiều cầu thận bị tổn thương (nhẹ) ở mức để protein và lipid lọt ra nước tiểu; gây mất nhiều protein (có thể 50 g/ngày, trung bình 20g). Tế bào ống thận bị nhiễm mỡ là do tăng cường hấp thu lipid. Nguyên nhân: Đa số trường hợp không xác định được nguyên nhân. Có một số trường hợp do tắc nghẽn tĩnh mạch thận, sau nhiễm độc toàn thân, sau một số trường hợp viêm cầu thận (giả thuyết miễn dịch).

- Lâm sàng: Phù to, phù nhanh, phù toàn thân (có thể tràn dịch ở màng phổi, màng tim, màng bụng). Chế độ ăn nhạt không làm giảm phù. Xét nghiệm: Nước tiểu: Số lượng nước tiểu giảm nhẹ, chứa nhiều protein và mỡ. Máu: Protein giảm, chủ yếu giảm albumin, còn tăng  $\alpha_2$ - và  $\beta$ -globulin (làm tỷ lệ A/G giảm); tăng lipid và cholesterol.
- Cơ chế bệnh sinh: Trước đây cho rằng tổn thương từ ống thận lan lên cầu thận. Nay nhờ kính hiển vi điện tử, đã phát hiện được tổn thương dẫn rộng của các lỗ lọc ở cầu thận. Khâu bệnh sinh chủ đạo là mất protein của máu.

### ***Thể phân triển tràn lan (diffuse proliferative)***

Dưới kính hiển vi, các loại tế bào ở màng lọc phân triển mạnh mẽ (nhất là tế bào nội mạc và tế bào trung gian) và tràn lan khắp thận. Kết quả phổ biến là cầu thận tiến tới xơ hóa, teo đi và mất chức năng. Có lắng đọng phức hợp miễn dịch ở giữa các lớp màng lọc, nhưng không đặc hiệu. Rất hiếm thấy bằng chứng nhiễm khuẩn hoặc từ viêm thận cấp chuyển sang. Đây là thể nặng nhất, hay tiến tới suy thận hoàn toàn.

### ***Thể phân triển từng ổ (focal proliferative).***

Nhẹ hơn thể phân triển tràn lan rất nhiều vì đa số cầu thận vẫn bình thường. Triệu chứng hay gặp nhất chỉ là hồng cầu niệu vi thể và protein-niêu vi thể.

### ***Thể phân triển màng đáy (membrano-proliferative).***

Không rõ nguyên nhân; một số trường hợp liên quan nhiễm khuẩn và gia đình. Đa số có giảm hoạt tính bổ thể do trong máu có "yếu tố thận chống C3" (C3NeF = C3 nephritic factor): đó là một yếu tố có khả năng gây hoạt hóa bổ thể theo đường thứ hai, vì thế chỉ làm giảm nồng độ từ C3 trở đi, còn C1, C2 và C4 vẫn tương đối bình thường.

### ***Thể viêm cầu màng (membranous glomerulo-nephritis)***

Chỉ có màng cơ bản phân triển do phức hợp miễn dịch chỉ lắng đọng ở đây, còn các lớp tế bào vẫn bình thường. Liên quan đến nhiều bệnh hệ thống đã và đang mắc: giang mai, toxoplasmosis, viêm gan (A, B), sốt rét, carcinom.... Có thể khỏi viêm thận loại này nếu chữa tốt các bệnh gây ra nó.

### ***Thể viêm cầu thận phân triển tế bào mesangial (mesangial proliferative)***

Phức hợp miễn dịch lắng đọng chọn lọc ở lớp tế bào này. Bệnh sinh: Thoạt đầu, chỉ có một số nephron bị thoái hóa và không hồi phục, các nephron còn lại vẫn đảm nhiệm được chức năng đào thải các chất. Về sau, số lượng các nephron bị thoái hóa tăng dần lên, thận thích nghi bằng cách phì đại và sau đó xơ hóa.



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

### 4.3. Viêm ống thận cấp

- Nguyên nhân:

- + Tế bào ống thận rất nhạy cảm với thiếu oxy, do vậy mọi nguyên nhân gây thiếu máu thận (mất nước nặng, mất máu cấp, suy tim, suy hô hấp, tắc mạch thận, tan máu...).
- + Nhiễm độc: Ngoại sinh (chất độc từ ngoài vào như: thủy ngân, chì, bismuth, asen, sulfamid, cyanua, mật cá trắm, một số nấm độc...); chất độc nội sinh (các sản phẩm của các tế bào bị hủy hoại do chấn thương, bỏng, tan máu...) đều ảnh hưởng đến chức năng ống thận.
- Triệu chứng lâm sàng điển hình là vô niệu, urê huyết cao, nhanh chóng đi vào hôn mê. Diễn biến: Rất nặng, tỷ lệ tử vong trước đây rất cao. Nếu được điều trị đúng (thẩm phân, thận nhân tạo), có thể khỏi hoàn toàn, không chuyển sang mạn tính.
- Cơ chế bệnh sinh: Theo Peter: Các enzym chuyển hóa của tế bào ống thận bị tình trạng thiếu oxy hoặc các chất độc ức chế: Các chất độc kết hợp với các enzym tạo thành các phức hợp bền vững làm cho các enzym mất hoạt tính, dẫn đến các tổn thương thực thể.

Bằng thực nghiệm, Peter đã dùng Arsen gây được viêm ống thận cấp (1929-1932). Arsen có ái tính mạnh với các enzym có nhóm SH của ống thận và làm cho các enzym này mất hoạt tính. Sau đó ông đã dùng chất BAL (British Anti Lewiste) để giải độc và đã thu được kết quả. Giả thuyết này đã được chứng minh qua cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu thủy ngân và sulfamid.

## 5. SUY THẬN

Là hậu quả của nhiều bệnh thận khác nhau, trong đó thận không thực hiện được đầy đủ chức năng đào thải, gây ứ đọng các chất cặn bã trong máu. Suy thận kéo dài, còn có thể có cao huyết áp và thiếu máu. Tùy theo quá trình diễn biến, ta có suy thận cấp và mạn.

### 5.1. Suy thận cấp

Gồm:

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



- Rối loạn thăng bằng kiềm toan. Tiến triển thường rất nặng, tỷ lệ tử vong cao. Nếu được điều kịp thời, đặc biệt lọc máu (thận nhân tạo) thì tiên lượng rất tốt.
- **Bệnh nguyên:**
  - Nguyên nhân trước thận: lượng máu tới thận giảm nặng (do nhiều nguyên nhân: mất máu, tụt mạch, tụt huyết áp, suy tim nặng, loạn nhịp nặng, sốc, bông rộng...); tế bào ống thận bị thiếu oxy nên trương to, thoái hóa rồi hoại tử hàng loạt (tắc ống thận, mất vách ống thận) đưa đến vô niệu và tích lũy chất đào thải, gây nhiễm độc nặng.
  - Nguyên nhân tại thận (intrinsic renal failure): Gồm 4 nguyên nhân cụ thể:
    - + Do tắc - hẹp mạch thận: huyết khối động mạch thận, huyết khối tĩnh mạch thận, xơ vữa mạch thận, tan huyết nặng (Hb đông vón trong vi mạch thận). Tế bào ống thận phản ứng bằng trương phù, hoại tử, bong ra làm lấp lòng ống, đồng thời nơi hoại tử (mất vách ngăn) làm nước tiểu trong lòng ống trực tiếp vào máu.
    - + Do cầu thận: viêm cầu thận cấp (do liên cầu và do nhiễm khuẩn nói chung), viêm cầu thận phân triển màng, viêm cầu thận do lupus ban đỏ hệ thống.... Cơ chế chung là rối loạn vi tuần hoàn tại cầu thận và sau đó là tại ống thận.
    - + Do ống thận: viêm ống thận cấp (do thiếu máu tại thận, do nhiễm độc: kim loại nặng, hóa chất: một số kháng sinh, hóa chất chống phân bào, mật cá trắm, gan cóc); do tinh thể acid uric, do tan huyết dữ dội, dập nát cơ rộng (Hb hay myoglobin đông vón trong ống thận). Cơ chế hoại tử tương tự như trên.
    - + Do viêm thận kẽ cấp diễn: dị ứng, thuốc (kháng sinh, lợi tiểu, kháng viêm), viêm thận mủ, u di căn tới mô kẽ thận...
- **Bệnh sinh:** Ban đầu chỉ có một số nephron thoái hóa không hồi phục, các nephron còn lại vẫn duy trì được sự hằng định nội môi, tuy nhiên một số nephron vẫn tiếp tục giảm thích nghi bằng cách phì đại cầu thận dẫn đến xơ hóa.

## 5.2. Suy thận mạn

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

- Lâm sàng: Tứ chứng Widal.
  - + Phù: Mức độ phù tùy theo tình trạng tiến triển của bệnh.
  - + Nước tiểu: Thiếu niệu, protein niệu, hồng cầu và trụ niệu.



- + Máu: Thiếu máu, toan máu, urê máu cao.
- + Huyết áp cao: Do thận thiếu máu, tiết nhiều renin.
- Điều trị: Thường phải lọc máu bằng chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận.
- Hậu quả cuối cùng và nặng nhất của bệnh là hôn mê thận.

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình các bệnh thận làm rối loạn chức năng lọc của cầu thận?
2. Trình bày các bệnh làm thay đổi chức năng bài tiết, tái hấp thu của ống thận?
3. Khi nào thì gọi là đa niệu? Nguyên nhân thường gặp đa niệu là gì?
4. Khi nào gọi là thiếu niệu, vô niệu? Nguyên nhân thường gặp thiếu niệu và vô niệu?
5. Khi nào thì gọi là có protein niệu? Những bệnh thận nào gây ra protein niệu?
6. Nguyên lý thăm dò chức năng thanh thải của thận?
7. Trụ niệu là gì? Có những trụ niệu nào có giá trị chẩn đoán bệnh thận?
8. Hãy nêu nguyên nhân, cơ chế biểu hiện của viêm cầu thận mạn tính?
9. Hãy nêu nguyên nhân, cơ chế biểu hiện của thận hư nhiễm mỡ?
10. Hãy nêu nguyên nhân, cơ chế biểu hiện của viêm ống thận cấp?
11. Hãy nêu cơ chế gây hôn mê trong suy thận?

## SINH LÝ BỆNH TUYẾN NỘI TIẾT

### MỤC TIÊU

1. Trình bày khái quát vai trò tuyến nội tiết, cơ chế rối loạn chức năng tuyến nội tiết.
2. Trình bày nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh một số bệnh thường gặp của tuyến giáp, thương thân.
3. Trình bày vai trò của nội tiết tố trong cơ chế thích nghi đề kháng của cơ thể.
4. Nêu các biểu hiện, nghiệm pháp phân biệt ưu/thiếu năng tuyến nội tiết.

Rối loạn chức năng nội tiết biểu hiện dưới ba dạng: ưu năng, nhược năng và rối loạn chức năng; trong đó rối loạn chức năng tuyến là sự sai sót của hệ enzym tham gia sản xuất hormon bên trong tuyến.

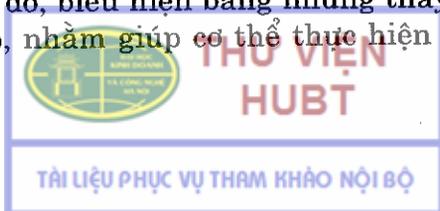
Mỗi tuyến nội tiết không hoạt động đơn lẻ mà có sự tương tác và phối hợp, trong sinh lý cũng như trong bệnh lý.

### 1. VAI TRÒ TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC TUYẾN TRONG BỆNH SINH NỘI TIẾT

Người ta hay chia ra:

- Các hormon có tác dụng hiệp đồng: cortisol, adrenalin, GH hiệp đồng trong gây tăng glucose huyết; adrenalin và thyroxin trong sản nhiệt...
- Các hormon đối kháng: ở chó, khi cắt tụy sẽ gây tiểu đường, nếu đồng thời cắt cả thượng thận thì tiểu đường sẽ rất nhẹ. Như vậy, hai tuyến này là đối kháng trong điều hòa glucose huyết.

Một hormon có thể hiệp đồng với hormon khác về một tác dụng cụ thể nhưng lại đối kháng về tác dụng khác. Chẳng hạn, adrenalin và cortisol hiệp đồng trong gây tăng glucose huyết nhưng mỗi thứ lại chi phối một phản ứng thích nghi đối lập nhau: tích cực và tiêu cực (xem dưới). Việc phân hormon thành hiệp đồng và đối kháng nhiều khi chỉ mang tính hình thức. Trong cơ thể, dù hiệp đồng hay đối kháng, các hormon vẫn phối hợp để thực hiện một chức năng chung nào đó, biểu hiện bằng những thay đổi sinh học (sinh lý, hóa lý, hóa sinh) phù hợp, nhằm giúp cơ thể thực hiện một chức năng nhất định,



hoặc để cơ thể có thể thích nghi tốt nhất với sự thay đổi của ngoại môi, nội môi. Ví dụ insulin và glucagon là đối lập nhau về tác dụng gây thay đổi nồng độ glucose huyết nhưng chúng hiệp đồng để glucose huyết khỏi quá thấp hoặc quá cao (ngoài bữa ăn và trong bữa ăn).

Do vậy, sự rối loạn quan hệ tương tác giữa các hormon cũng là một cơ chế bệnh sinh quan trọng. Chẳng hạn tiểu đường có thể là hậu quả của thiếu insulin hay của ưu năng vỏ thượng thận; tăng nồng độ  $Ca^{++}$  có thể do ưu năng cận giáp hay thiếu tiết calcitonin (của tuyến giáp).

## 2. CƠ CHẾ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI TIẾT

Có ba cơ chế cơ bản của bệnh lý nội tiết:

- Rối loạn từ trung ương: đó là rối loạn từ thần kinh (nhất là vùng dưới đồi) và từ tuyến yên.
- Rối loạn tại tuyến (sản xuất và tiết ra hormon)
- Rối loạn sau bài tiết (khi hormon vận chuyển trong máu, khi thực hiện tác dụng ở cơ quan đích, hoặc do thoái biến (nhanch hay chậm).

### 2.1. Rối loạn điều hòa từ trung ương

Vài ví dụ: Chấn thương tâm lý có thể là nguyên nhân suy sinh dục hoặc ưu năng tuyến giáp. Khi kích thích hoặc phá hủy một số trung tâm hệ limbic, cấu trúc lưới, hoặc não trung gian có thể gây giảm (hay mất) bài tiết hormon. Kích thích điện vào dây phế vị (bên phải) làm tăng tiết insulin, còn vào dây giao cảm thì gây tăng tiết adrenalin v.v...

Sự điều hòa từ trung ương được thực hiện bằng hai đường:

Đường thần kinh - thể dịch: qua tuyến yên. Tổn thương rơi vào vùng dưới đồi (hoặc các trung tâm phía trên trực tiếp chỉ huy vùng này) là nơi trực tiếp điều hòa hoạt động tuyến yên (và các tuyến dưới). Do vậy, tổn thương các trung tâm của vùng này thường gây ra rối loạn đa tuyến.

Một số rối loạn nội tiết còn do cơ chế liên hệ ngược (feed back: nuôi dưỡng ngược). Ví dụ, trong bệnh Cushing thì cơ chế bệnh sinh khởi đầu là sự tăng ngưỡng kích thích của các nơron vùng dưới đồi đối với tác dụng ức chế của nồng độ corticosteroid, do đó có tăng tiết corticotropin (ACTH) làm cho quá sản (thứ phát) vỏ thượng thận. Đây là một ưu năng thượng thận không phải do bản thân tuyến, mà do nguyên nhân "ngoài tuyến". Ví dụ khác: ở trẻ em chức năng sinh dục chưa "chín", được giải thích là do giảm ngưỡng gây ức chế lên vùng dưới đồi của testosteron. Do vậy, khi ngưỡng này tăng lên (ở tuổi dậy thì) cơ thể sẽ phát dục. Trong bệnh lý, ngưỡng này tăng quá sớm (hay quá muộn) sẽ gây hội chứng chín sinh dục sớm (hay muộn). Cơ chế, cũng được coi là từ thần kinh trung ương.

## **2.2. Rối loạn sản xuất và tiết hormon**

### **2.2.1. Ưu và nhược năng**

- Nguyên nhân "tại tuyến"

Nếu các quá trình bệnh lý tại chỗ làm cho một tuyến thay đổi hoạt động, dẫn đến ưu năng hay nhược năng thì được xếp loại là do nguyên nhân "tại tuyến". Ví dụ, khi tuyến bị teo, hoại tử, phì đại và quá sản (u lành, u ác), khi ức chế hay hoạt hóa hệ enzym của tuyến; khi đủ hay thiếu điều kiện và vật liệu để sản xuất hormon...

Khi một tuyến ưu năng (hay nhược năng) do nguyên nhân "tại tuyến" thì nó không đáp ứng lại các tác nhân kìm hãm hay kích thích từ ngoài tuyến. Ví dụ một tuyến bị u sẽ không giảm sản xuất hormon dù ta cắt hẳn nguồn kích thích tới tuyến. Cũng vậy, một tuyến bị thiếu năng do hoại tử sẽ không đáp ứng lại dù ta kích thích rất mạnh. Đây là nguyên lý quan trọng để chẩn đoán một tuyến ưu năng (hay nhược năng do nguyên nhân tại tuyến hay ngoài tuyến).

- Nguyên nhân "ngoài tuyến".

Một tuyến có thể biểu hiện ưu năng (hay nhược năng) do chịu kích thích quá mạnh (hay quá yếu) từ ngoài tuyến. Ví dụ, nếu sử dụng corticoid liều cao và kéo dài có thể dẫn đến suy thượng thận.

### **2.2.2. Rối loạn chức năng tuyến**

Thường là do sai sót ở hệ enzym trong chuỗi phản ứng tổng hợp hormon mà nguyên nhân hay gặp là di truyền. Và cũng có trường hợp là do: ví dụ trường hợp của hội chứng thượng thận - sinh dục (adrenogenital), hoặc suy chức năng giáp (hypothyreose).

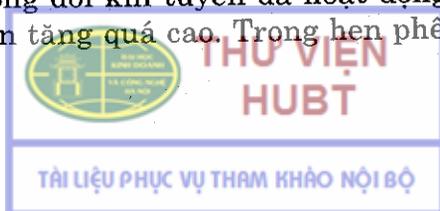
### **2.2.3. Rối loạn tốc độ hình thành và tiết hormon**

Thường do thay đổi độ nhạy cảm của tuyến với sự điều hòa thân kinh, thể dịch. Ví dụ, khi giảm số lượng thụ thể với luteotropin trên màng tế bào kẽ của tinh hoàn (do dùng nhiều choriogonadotropin ngoại sinh làm tuyến bị kích thích kéo dài), sẽ dẫn đến đáp ứng kém với gonadotropin nội sinh và làm giảm sản xuất testosteron. Ví dụ khác: khi nồng độ progesteron tăng kéo dài trong máu sẽ gây giảm tính nhạy cảm của tế bào gonadotropocyt ở tuyến yên đối với releasing factor của luteotropin.

### **2.2.4. Thiếu năng tương đối và tuyệt đối**

Người ta còn chia ra thiếu năng nội tiết tương đối và tuyệt đối.

Thiếu năng tương đối khi tuyến đã hoạt động tối đa vẫn không đáp ứng được nhu cầu hormon tăng quá cao. Trong hen phế quản và một số tình trạng



dị ứng, dù thượng thận đã tiết rất mạnh nhưng cơ thể vẫn đòi hỏi thêm nhiều hormon. Thiếu insulin tương đối gặp khi cơ thể động vật bị chiếu xạ neutron; lúc này nhu cầu insulin tăng vọt nhằm loại trừ sự mất cân bằng chuyển hóa năng lượng và glucose (do quá thừa glucocorticoid). Tiêm insulin sẽ cải thiện tình trạng trên, cứu sống con vật.

Trong các trường hợp thiếu tương đối hormon, có thể đánh giá tiềm năng sản xuất của tuyến bằng những nghiệm pháp phù hợp. Chẳng hạn truyền glucose ưu trương (để gây một tải lớn) sau đó đo insulin trong máu sẽ cho phép phát hiện ở bệnh nhân đái đường tiềm tàng (hoặc béo phì) sự suy giảm tiềm năng sản xuất insulin.

### **2.3. Rối loạn vận chuyển, chuyển hóa và tác dụng sinh học**

Đây là những rối loạn ở ngoài tuyến, vì trong khi đó tuyến vẫn sản xuất được lượng hormon bình thường, vẫn đáp ứng với các kích thích.

#### **2.3.1. Rối loạn vận chuyển**

Hầu hết lượng hormon vận chuyển trong máu dưới dạng gắn vào protid thành phức hợp giúp nó khỏi bị phân hủy. Chỉ khoảng 2% hormon tự do chính là dạng hoạt tính. Nếu số này tăng lên (do thiếu chất vận chuyển) sẽ gây triệu chứng giống như ưu năng. Ví dụ, ưu năng giáp có thể gặp chỉ vì thiếu loại globulin vận chuyển thyroxin. Ở phụ nữ, tình trạng nam hóa có thể xuất hiện do giảm khả năng gắn testosterone - oestradiol vì thiếu loại globulin vận chuyển tương ứng. Do nồng độ hormon sẽ thấy không cao, nhưng đo chất vận chuyển sẽ thấy giảm.

#### **2.3.2. Có kháng thể chống hormon trong máu**

- Đây cũng là một nguyên nhân hay gặp, gây những biểu hiện giống như thiếu năng tuyến, gây bất hoạt hormon trong dịch thể.
- Ngoài ra, khi tăng hay giảm tốc độ phân hủy hormon cũng làm xuất hiện các triệu chứng nhược hay ưu năng. Ví dụ, trong suy gan, viêm-xơ gan, có giảm tốc độ hủy các hormon oestrogen, ADH...

#### **2.3.3. Sự tác dụng của hormon lên cơ quan đích**

Rối loạn tiếp nhận hormon ở tế bào đích sẽ làm thay đổi tác dụng hormon. Trong chứng thiếu bẩm sinh thụ thể với androgen sẽ xuất hiện các dấu hiệu nữ hóa tinh hoàn: sẽ có biểu hiện nữ hóa ở một nam giới có tinh hoàn sản xuất đủ (hay thừa) testosterone. Ở nữ, cũng gặp tình trạng nam hóa lông do tăng độ nhạy (thừa thụ thể) của các nang lông với androgen nội sinh. Tính kháng insulin ở người béo phì cũng được giải thích theo cách đó: do phản ứng với việc ăn uống quá dư thừa glucid, số lượng thụ thể với insulin giảm đi, do đó làm giảm độ nhạy cảm của mô với insulin và càng làm nồng độ glucose tăng cao. Vòng luẩn quẩn là càng giảm số thụ thể.



### 3. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HỆ DƯỚI ĐÔI - YÊN

#### 3.1. Rối loạn chức năng thùy trước tuyến yên

##### 3.1.1. Thiếu năng thùy trước tuyến yên

Thiếu năng hoàn toàn gặp trong cắt bỏ thực nghiệm (cắt toàn phần hoặc cắt riêng thùy trước), với các hậu quả tương tự như bệnh lý ở người. Ở động vật trẻ sẽ xuất hiện một phức hợp triệu chứng do rối loạn chuyển hóa và điều hòa nội tiết trong phạm vi toàn cơ thể. Biểu hiện bề ngoài dễ thấy nhất là ngừng lớn và ngừng phát triển (chỉ bằng 2/3 của nhóm chứng). Các rối loạn khác là do thiếu hormon của các tuyến cấp dưới (do teo giáp, thượng thận và sinh dục).

Ở người, thiếu năng toàn bộ tuyến yên nếu xảy ra từ trước dậy thì, sẽ gây chứng lùn, không chín sinh dục, thiếu năng giáp, giảm chuyển hóa, giảm đề kháng. Còn ở người lớn, khi tuyến bị hủy trên 95%, sẽ xuất hiện "suy mòn do yên", tức là bệnh Simmond: gầy rộc, teo giáp, thượng thận và sinh dục, teo cơ và nội tạng; có rối loạn cấu tạo xương, răng, tóc, chức năng thực vật, giảm glucose máu, tăng nhạy cảm với insulin. Đa số các rối loạn trên là do thiếu somatotropin (GH) và corticotropin (ACTH).

Trường hợp suy giảm từng hormon của thùy trước sẽ làm thiếu năng một hormon tương ứng của tuyến cấp dưới.

##### 3.1.2. Ưu năng thùy trước tuyến yên

Chứng khổng lồ (gigantisme) hay đại cực (acromegalie): Tùy thuộc tuổi. Đều do tiết quá mức somatotropin từ các tế bào ái toan của tuyến.

Ở chứng đại cực cơ thể phát triển không cân đối, nét mặt thô kệch, các đầu xương (cực) rất lớn, đồng thời có to cả nội tạng (gan, lách, tim...): đó là do sự phát triển màng xương và các mô mềm. Cơ chế: do lượng GH tăng (có thể gấp 100 lần bình thường) làm acid amin dễ gia nhập tế bào (do tăng thẩm), đẩy nhanh quá trình tổng hợp protein và giảm giáng hóa nó, đồng thời giảm tích mỡ, tăng phân hủy lipid (lipolyse) và huy động lipid (tăng NEFA ở máu) tạo ra nhiều thể ceton từ gan. Cũng do GH, có tăng đường huyết, giảm khả năng dung nạp glucose, giảm tính nhạy với insulin.

Với mô liên kết, xương, sụn, GH có tác dụng kích thích tạo ra oxyprolin (vật liệu quan trọng nhất của collagen) và chondroitin sulfat. Các tác dụng này, và nhiều tác dụng khác của somatotropin được tăng cường nhờ một chất do gan tiết ra, gọi là somatomedin.

Một dạng khác của ưu năng thùy trước yên là bệnh Cushing, do tiết nhiều corticotropin làm thượng thận tiết nhiều cortisol và các glucocorticoid khác. Một số ưu năng sinh dục và ưu năng giáp cũng có thể do yên: đây là các ưu năng thứ phát (ngoài tuyến).



### 3.2. Rối loạn chức năng thùy sau tuyến yên (thùy thần kinh)

- Thừa ADH (vasopressin). Thường chỉ là tăng tiết do phản ứng (khi cơ thể thiếu nước). Hormon này cũng có vai trò quan trọng trong vô niệu phản xạ (ví dụ khi sốc), khi xơ gan (gan: nơi bất hoạt và hủy ADH).
- Thiếu ADH. Gặp khi tổn thương nhân trên thị, nhân bụng bên của vùng dưới đồi, hoặc tổn thương con đường liên hệ dưới đồi - tuyến yên. Thiếu tiết ADH đưa đến bài tiết nhiều nước tiểu (loãng), khát và giảm huyết áp (bệnh tiểu nhạt). Số nước tiểu tới 3 - 8 lít, hoặc kỷ lục có thể đạt trên 30 lít/ngày.

## 4. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP TRẠNG, TUYẾN THƯỢNG THẬN

### 4.1. Tuyến giáp

#### 4.1.1. Suy giáp

Tình trạng xuất hiện sau khi cắt bỏ tuyến giáp được gọi là chứng suy mòn (do) tuyến giáp. Cắt tuyến ở tuổi càng nhỏ (ở chuột, tính bằng tuần), bệnh lý sẽ càng nặng. Ở chó, chuột, thỏ và mọi động vật trẻ khác đều thấy rất chậm lớn, hệ sinh dục không phát triển, rối loạn mọi dạng chuyển hóa và dinh dưỡng. Giảm rất rõ chuyển hóa cơ bản (nhu cầu oxy chỉ còn 60 - 70% mức bình thường), giảm thân nhiệt, xu hướng giảm glucose huyết, tăng dung nạp glucose. Cholesterol tăng trong máu vì nhu cầu sử dụng chất này chỉ còn 1/3 - 1/2 bình thường, nên mạch dễ xơ vữa. Chậm tổng hợp protein, các mô giữ nước, thấy rõ ở niêm mạc (phù niêm).

Động vật mất tuyến giáp trở thành uế oải, khó hình thành các phản xạ có điều kiện, tăng quá trình ức chế, rối loạn khả năng phân biệt.

Ở người, bệnh nguyên là sự sai sót bẩm sinh trong tổng hợp hormon, thiếu sản hoặc bất sản bẩm sinh, viêm do nhiễm khuẩn hoặc do tự miễn, do can thiệp phẫu thuật, do dùng quá liều lượng các chế phẩm điều trị ức chế giáp, hoặc dùng iod phóng xạ liều cao. Nhưng nguyên nhân thường gặp nhất là dinh dưỡng thiếu iod (và có thể cả cobalt).

Nặng nhất là thể bẩm sinh, hoặc suy giáp từ tuổi nhỏ, sẽ gây ra chứng đần độn (cretinism), còn ở người lớn thì là chứng phù niêm (myxoedeme) - tức suy giáp kèm theo phù niêm mạc và da.

Đặc trưng của suy giáp gồm: giảm năng lực suy nghĩ, học tập, phản xạ, giảm tâm vóc, sinh trưởng, giảm chuyển hóa nước (giữ nước), protid và lipid, rối loạn phát triển sinh dục, điều hòa nhiệt... Mức nặng nhất gặp trong chứng đần độn. Còn trong chứng phù niêm thì điển hình là giảm rõ rệt cường độ chuyển hóa, béo bệu, kém linh hoạt, vận động. Do tích nước nhiều ở da, mô dưới da (chứa nhiều nhóm chất nhày ưa nước) nên khuôn mặt trở nên sưng húp, nét mặt cần cỗi, mũi và môi dày, móng chi dễ gãy, tóc dễ rụng và các rối loạn dinh dưỡng khác. Suy giảm hoạt động tình dục và trí óc, giảm trí nhớ, lãnh đạm, mất ngủ, và giai đoạn cuối cùng là suy giảm trí tuệ (đần).



## **Bướu giáp địa phương**

Là tình trạng tuyến giáp to lên do thiếu iod, hay gặp ở các vùng mà nước uống, thức ăn thiếu iod. Do vậy, có sự giảm sản xuất hormon giáp trạng (thyroxin, triiodo-thyronin), do đó, tuyến yên tăng sản xuất thyrotropin (điều hòa liên hệ ngược) làm tuyến giáp quá sản mạnh, có trường hợp trọng lượng tuyến đạt mức vài kilôgam.

### **4.1.2. Ưu năng giáp**

#### **Chứng ngộ độc (do tuyến) giáp (thyreotoxicose)**

Do lượng hormon tuyến giáp tiết ra quá nhiều. Biểu hiện của ngộ độc giáp còn có thể gặp trong các trường hợp: hormon không được gắn với protein tải (một globulin trong máu) mà chủ yếu ở dạng tự do; do rối loạn chuyển hóa hormon (chậm hủy), hoặc do tăng nhạy cảm của cơ quan đích (ưu năng giả). Hay gặp nhất là bệnh Basedow, còn gọi là bướu giáp độc lan tỏa (goitre toxique diffuse) với một phức hợp triệu chứng đặc trưng: tuyến to, mắt lồi, tăng chuyển hóa cơ bản, tăng tạo nhiệt, tim nhanh, run ngón tay, tăng hưng phấn não, tăng phản xạ gân.

Bệnh nguyên: Ở người, yếu tố bệnh nguyên quan trọng nhất là chấn thương tâm thần với các yếu tố tiền đề là nhiễm khuẩn, nhiễm lạnh, cũng như những rối loạn sinh lý liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt. Tuy nhiên, ngày nay, vai trò của thyreotropin tuyến yên trong gây bệnh Basedow đang được xem xét lại. Người ta coi rối loạn tự miễn và sự tăng nhạy cảm của các thụ thể với adrenalin có vai trò bệnh nguyên rất quan trọng. Một phát hiện là trong máu bệnh nhân tồn tại yếu tố LATS (long acting thyroid stimulator) - chất kích thích tuyến giáp tác dụng dài - một IgG - được coi là kháng thể tự miễn với khả năng gắn đặc hiệu vào thụ thể của TSH (thyrostimulin, hay thyrotropin) trên bề mặt tế bào giáp; do đó, kháng thể này có tác dụng tương tự TSH nhưng tác dụng kéo dài hơn. Còn mắt lồi là do một chất có nguồn gốc tuyến yên, gần giống như thyrotropin.

Cơ chế chủ yếu gây ngộ độc thyroxin là sự tăng thấm của màng ty lạp thể. Rối loạn chức năng phục hồi (khử) của ty lạp thể làm cho đứt đoạn quá trình phosphoryl - oxy hóa, do đó giảm tích tụ năng lượng vào adenosin - diphosphat và các hợp chất mang năng lượng khác. Năng lượng tự do của sự oxy hóa chuyển hết thành nhiệt.

Cân bằng nitơ âm tính nói lên ưu thế của dị hóa. Tăng glucose huyết là hậu quả của sự thoái hóa glycogen ở gan và cơ. Các mô sử dụng mạnh mẽ glucose, hoạt tính hexokinase tăng nhiều. Con đường chuyển glucose thành lipid bị ức chế, cholesterol thoái hóa nhanh và được sử dụng nhiều ở mô, gây oxy hóa chất béo rất mạnh ở gan, đồng thời làm tăng độ nhạy của mô mỡ đối với tác dụng phân hủy mỡ của adrenalin. Kết quả chung là tăng huy động mỡ từ kho dự trữ, giảm cholesterol, tăng thể ceton, và gầy nhanh.

Hormon giáp khi thừa còn gây rối loạn chuyển hóa ở cơ tim: có những biến đổi: loạn dưỡng, tăng dẫn truyền nhĩ - thất, quá tải thất trái gây phì đại tim.



## 4.2. Suy thượng thận

### 4.2.1. Thiếu năng vỏ

• *Suy thượng thận cấp diễn.* Ở động vật, từ thời xưa đã thấy được các rối loạn nặng nề gặp khi cắt bỏ thượng thận. Sau 1 - 3 ngày, con vật đã yếu cơ, chán ăn, nôn mửa, ỉa lỏng. Chết sớm có thể xảy ra - do mất nhiều natri theo nước tiểu (do thiếu aldosteron). Bù bằng NaCl, con vật có thể sống thêm một thời gian; nhờ vậy, kịp xuất hiện các rối loạn muộn hơn do thiếu glucocorticoid. Cụ thể, con vật thờ ơ, lãnh đạm, kém phản ứng với ngoại cảnh, hạ thân nhiệt và rất dễ cảm ứng với nhiễm khuẩn, nhiễm độc, nhiễm lạnh... Triệu chứng suy cấp thượng thận diễn ra nặng dần, dẫn đến cái chết.

*Các biến loạn chủ yếu quan sát được, như sau:*

- Thoạt đầu gan và cơ cạn kiệt glycogen, đồng thời chậm phân giải glycogen thành glucose vì gluco-6-phosphatase giảm hoạt tính. Tốc độ tân tạo glucose từ acid amin cũng giảm rõ rệt. Tất cả đưa đến giảm glucose huyết, giảm tính nhạy với insulin, tăng tính dung nạp glucose. Có tăng phân hủy acid nhân và protein, làm nitơ tăng trong máu và nước tiểu.
- Về cuối, có giảm huyết áp mà cơ chế là do giảm khối lượng tuần hoàn, nhịp tim chậm và giảm sút khả năng gây co mạch của catecholamin (do thiếu corticosterol).
- Rối loạn chuyển hóa nước - điện giải cũng có vai trò bệnh sinh rất quan trọng, mà cơ chế là do thiếu aldosteron. Chính chất này kích thích sự hoạt động của bơm natri ở ống thận xa làm natri được hấp thu, còn glucocorticoid thì làm tăng khả năng lọc của cầu thận. Trong thí nghiệm cắt thượng thận, natri bị mất nhiều theo nước tiểu làm giảm nồng độ  $\text{Na}^+$  trong máu, do vậy thoạt tiên thấy đa niệu, dần dần thiếu niệu và vô niệu, đồng thời xuất hiện trạng thái "ngộ độc nước" - nghĩa là tích nước trong tế bào, gây trương phồng và gây rối loạn chuyển hóa nội bào nặng nề. Cơ chế ở đây là do rối loạn hoạt động bơm natri ở màng tế bào khiến natri tràn vào, làm môi trường nội bào trở thành ưu trương. Còn tình trạng tăng cao kali ở ngoại bào (do từ nội bào ra) sẽ gây rối loạn điện sinh học (thể hiện ở điện tâm đồ), cũng như lực bóp và nhịp tim (có thể tới mức rung tim) và giảm lực các cơ.

Giai đoạn cuối cùng của suy thượng thận cấp có vô niệu hoàn toàn, nhịp tim chậm, hôn mê và chết (sau cắt thượng thận 2 - 3 tới 9 - 11 ngày).

Ở người, suy thượng thận cấp có thể gặp trong các tình trạng bệnh lý nặng và cấp diễn (sốc, nhiễm khuẩn, bỏng, chấn thương...), do tuyến bị suy cấp sau giai đoạn quá tải chức năng, với hình ảnh xuất huyết ở tuyến.

• *Suy thượng thận mạn tính.* Ở người có tên là bệnh Addison, thường là hậu quả của lao thượng thận, teo thượng thận - do cơ thể bị nhiễm khuẩn, hoặc khi điều trị kéo dài bằng chế phẩm hormon của tuyến, làm mất nguồn kích thích từ tuyến yên. Biểu hiện bằng suy kiệt cơ thể, rất dễ mệt mỏi khi lao động thể lực hay lao động trí óc, chán ăn, rối loạn tiêu hóa, hạ huyết áp và đặc biệt là nhiễm sắc tố ở da do một hormon của tuyến yên tiết cùng với corticotropin.



Nhiều tác nhân bệnh lý có thể dễ dàng làm bệnh nhân Addison (suy mạn) lâm vào suy cấp thượng thận, như: lạnh, chấn thương, nhiễm khuẩn, mất máu (kể cả có khi chỉ do nhổ răng...), và nói chung, là do các tác nhân gây stress.

#### 4.2.2. Ưu năng vỏ thượng thận

Vỏ thượng thận gồm nhiều loại tế bào tiết nội tiết tố, có thể chỉ ưu năng một loại, hay có khi vài loại. Hay gặp là vỏ thượng thận tiết quá nhiều cortisol (trong bệnh Cushing), rồi tới các glucocorticoid; ngoài ra cũng gặp tăng tiết aldosteron, androgen hoặc oestrogen.

Bệnh Cushing được phân biệt với hội chứng Cushing - do nguyên nhân khác nhau nhưng lâm sàng và bệnh sinh thì tương tự. Bệnh là do có u ở tuyến yên hoặc rối loạn điều hòa từ não trung gian (ưu năng ngoài tuyến); còn hội chứng thì do u ở bản thân thượng thận (tức ưu năng tại tuyến).

- Hội chứng Cushing: tăng cân, vô kinh, mệt mỏi, teo cơ chi dưới, tăng huyết áp, giảm lympho bào, tăng  $K^+$ , tăng cortisol trong máu và nước tiểu, còn ACTH thì giảm.
- Trường hợp tuyến tiết nhiều glucocorticoid sẽ xuất hiện béo, mỡ tích nhiều ở thân và mặt (giống "mặt trăng"), mặt đỏ. Da bụng có những dải vân xanh - đỏ - tía. Cân bằng nitơ âm tính nói lên sự tăng dị hóa, thể hiện ở những thay đổi loạn dưỡng trong các cơ, xương, khớp. Có rối xương tới mức xương gãy tự phát ở đốt sống. Gan tích nhiều glycogen và do đó tăng glucose máu gây đái tháo đường, cơ chế là tăng tân tạo glucose từ protid và tăng hoạt tính enzym glucose-6-phosphatase ở gan.

Do tăng khối lượng máu và cả tăng tính nhạy cảm của thành mạch với catecholamin nên huyết áp cao. Trong các mô bạch huyết có sự phân hủy mạnh mẽ các nucleo-protein, còn ở máu có giảm lympho bào và bạch cầu ưa acid. Quá trình sản xuất kháng thể bị ức chế, cũng như giảm sút chức năng đáp ứng miễn dịch tế bào. Dễ gặp tổn thương loét ở niêm mạc dạ dày và ruột, và dễ gây xuất huyết ở đó.

- Trường hợp tiết nhiều aldosteron: thường do u tế bào vùng cầu - được gọi là hội chứng Conn, trong khi tiết glucocorticoid vẫn bình thường.

Hậu quả là  $Na^+$  và nước bị giữ lại, dẫn tới tích  $Na^+$  trong tế bào, nhất là tế bào vách mạch, làm nó nhạy cảm hơn với thần kinh giao cảm, đưa tới tăng huyết áp. Mặt khác, aldosteron còn gây tiết renin. Mất nhiều  $K^+$  và  $Cl^-$  theo nước tiểu là nguyên nhân gây nhược cơ và bán liệt, cũng như xuất hiện các cơn giật và rối loạn chức năng cơ tim. Tế bào ống thận suy thoái và mất khả năng đáp ứng với ADH gây đái nhiều, do đó ta hiểu vì sao không có phù mặc dù ứ đọng  $Na^+$  trong cơ thể.

- Tăng thứ phát aldosteron có thể gặp trong suy tuần hoàn, cổ trướng (khi xơ gan), thận hư... là do giảm lượng máu đi vào động mạch thận (cơ mạch) hoặc hạ thấp ngưỡng thận. Việc tiết aldosteron rất phụ thuộc vào tuần hoàn thận, ngược lại chức năng hấp thu  $Na^+$  của thận lại phụ thuộc vào nồng độ aldosteron. Do đó, sự phát sinh của tăng aldosteron thứ phát xảy ra theo trình tự: thiếu máu thận - renin - angiotensin - thay đổi ở ống thận.



## 5. HỆ NỘI TIẾT VÀ RỐI LOẠN CÂN BẰNG NỘI MÔI

Hệ nội tiết có vai trò quan trọng trong duy trì hằng định nội môi. Trong đa số trường hợp, các tuyến phải phối hợp nhau mới duy trì được một chỉ số hóa học (nồng độ glucose,  $\text{Ca}^{++}$ ...) hay một chỉ số vật lý ( $\text{pO}_2$ , áp suất thẩm thấu...). Rối loạn phối hợp sẽ đưa đến những tình trạng bệnh lý như thay đổi nồng độ glucose-huyết, calci-huyết, huyết áp, thân nhiệt và giảm đề kháng...

### 5.1. Tăng và giảm glucose huyết

Xem bài Rối loạn chuyển hóa glucid, phần Bệnh đái tháo đường.

### 5.2. Tăng và giảm $\text{Ca}^{++}$ huyết

Có 3 hormon phối hợp điều hòa nồng độ calci trong máu.

- Parathormon có chức năng nâng nồng độ  $\text{Ca}^{++}$  huyết mỗi khi nó có xu hướng giảm xuống, nhờ vậy, có tác dụng chống chảy máu và co giật tự phát. Nhưng hormon này cũng gây nguy cơ vôi hóa các cơ quan. Cơ chế chủ yếu của hormon này là huy động calci từ xương. Nguy cơ là xương có thể bị "rõ" hay "loãng", kể cả gãy xương tự phát. Tác nhân trực tiếp gây sản xuất parathormon là sự giảm nồng độ calci trong máu.
- Calcitonin của tuyến giáp có tác dụng ngược lại: làm giảm calci trong máu theo cơ chế:
  - + Tăng cường đào thải calci ở thận;
  - + Ngăn cản huy động calci từ xương ra. Như vậy, nó đối lập với parathormon.

Sự phối hợp hai hormon trên sẽ duy trì ổn định nồng độ calci-máu, nhưng kho calci của xương thì hao hụt đi, nếu không được bổ sung.

- Vitamin D có các tác dụng:
  - + Tăng cường sự hấp thu calci (và phosphat) từ ruột;
  - + Tạo điều kiện để calci lắng đọng vào xương, tránh được tác dụng âm tính của parathormon đối với xương.

### 5.3. Huyết áp, áp lực thẩm thấu và khối lượng máu

Huyết áp. Do nhiều yếu tố duy trì:

- Lực bóp của tim và trương lực mạch: Có vai trò điều hòa của thần kinh (trung ương và thực vật) và của nội tiết (adrenalin của tủy thượng thận);
- Khối lượng máu trong mạch, chịu sự điều hòa của nội tiết. Cụ thể, ADH (hấp thu nước ở ống thận) và nhờ aldosteron (tái hấp thu  $\text{Na}^+$  ở ống thận, duy trì áp lực thẩm thấu);
- Chất renin cũng là một yếu tố quan trọng. Đó là một enzym do thận tiết vào máu và hoạt động ở ngoài tế bào, với vai trò biến angiotensinogen thành angiotensin - có tác dụng gây co mạch, duy trì huyết áp.

Rối loạn huyết áp ít nhiều đều bắt nguồn từ sự lệch lạc trong phối hợp các hormon trên.

## 5.4. Vai trò hormon trong điều nhiệt

Thải nhiệt chủ yếu nhờ các biện pháp vật lý: truyền nhiệt, bức xạ nhiệt và bay hơi nước qua mồ hôi, hơi thở (vai trò thần kinh là chủ yếu).

Tạo nhiệt: nhờ các biện pháp hóa học (oxy hóa thức ăn chứa năng lượng), có vai trò quan trọng của nội tiết (thyroxin và noradrenalin). Xem thêm bài Rối loạn thân nhiệt.

## 5.5. Hormon và sự rối loạn thích nghi trong cơ chế đề kháng chung

### 5.5.1. Đề kháng tích cực và đề kháng thụ động

Khi bị chấn thương, đau đớn, giai đoạn đầu có tăng nhịp tim, nhịp hô hấp, tăng cường độ chuyển hóa và hưng phấn thần kinh. Có thể tăng cả huyết áp. Số năng lượng chi dùng rất tăng. Trạng thái này cũng gặp khi con vật ở tư thế tấn công, hoặc tư thế phòng ngự tích cực (chống cự và chạy trốn). Khi nhiễm lạnh giai đoạn đầu, cơ thể huy động mọi năng lượng dự trữ để tạo nhiệt (bù đắp), ta cũng thấy các biểu hiện như trên... Tất cả, đều là sự đề kháng tích cực, gặp phổ biến khi cơ thể phản ứng lại các tác nhân gây stress, trong đó vai trò adrenalin nổi lên hàng đầu, sau đó là glucocorticoid. Đa số trường hợp, sau quá trình đề kháng tích cực, tình trạng stress qua đi, cơ thể sẽ trở về trạng thái bình thường ban đầu.

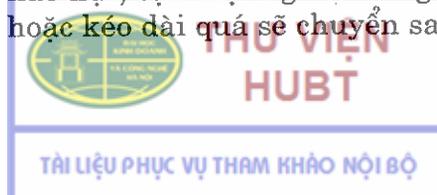
Trong trường hợp stress kéo dài, sau giai đoạn đề kháng tích cực, cơ thể chuyển sang giai đoạn hai: sốc (sau chấn thương), nhiễm lạnh, hạ thân nhiệt (sau giai đoạn cố giữ thân nhiệt)..., đó chính là chuyển sang giai đoạn đề kháng tiêu cực (hay đề kháng thụ động). Trong đề kháng thụ động thì vai trò hàng đầu thuộc về glucocorticoid.

### 5.5.2. Vai trò của adrenalin trong đề kháng tích cực

Ngoài các tác dụng như norradrenalin (gây co mạch, tăng huyết áp, tăng trương lực cơ vân, giảm trương lực cơ trơn, tăng chuyển hóa, tăng tạo nhiệt...) adrenalin còn có các tác dụng: làm giãn nở phế quản, giúp cơ thể thu nhận thêm oxy, giãn mao mạch cơ vân (tăng nuôi dưỡng cơ), giãn mạch vành, huy động glucose vào máu, tăng ngưỡng chịu đau. Tất cả các tác dụng này đều có tính hiệp đồng, hỗ trợ phản ứng đề kháng tích cực của cơ thể đối với các tác nhân kích thích từ bên ngoài, giúp vượt qua những thử thách sinh học và bệnh lý, tức là vượt qua trạng thái stress.

Adrenalin có vai trò quan trọng bậc nhất trong huy động mọi tiềm năng phản ứng và đề kháng của cơ thể đối với stress. Thể hiện trong các trường hợp: Khi động vật bị tấn công hoặc chạy trốn; khi thi đấu căng thẳng; giai đoạn đầu của sốc chấn thương, sốc mất máu, sốt, nhiễm lạnh, khi đau đớn, hoảng sợ ...

Nhờ đề kháng tích cực cơ thể vượt qua được các trạng thái stress nặng nhưng hậu quả là sự hao hụt, cạn kiệt nguồn năng lượng dự trữ. Nếu tác nhân kích thích quá mạnh hoặc kéo dài quá sẽ chuyển sang đề kháng thụ động.



### 5.5.3. Vai trò của glucocorticoid trong đề kháng thụ động

Cùng với các hormon glucagon, thyroxin..., tuy không giữ vai trò chính nhưng gluco-corticoid tham gia ngay vào giai đoạn đề kháng tích cực (giúp duy trì nồng độ glucose máu đáp ứng nhu cầu tăng sử dụng năng lượng). Sang giai đoạn hai (giai đoạn ức chế), glucocorticoid giữ vai trò chủ yếu trong hội chứng thích nghi (stress). Chủ yếu: tăng tân tạo glucose từ acid amin, hạn chế glucose vào các tế bào (nhất là tế bào cơ), tiết kiệm nguồn glucose để nuôi tế bào não, nên glucocorticoid giúp cơ thể duy trì được sự sống lâu dài (trước hết là não). Vai trò của glucocorticoid trong đề kháng thụ động thể hiện trong một số trường hợp: giai đoạn muộn của sốc (chấn thương, mất máu ...); giai đoạn sau của phản ứng đau đớn, nhiễm lạnh, đói ...

## 6. CHẨN ĐOÁN THIỂU NĂNG VÀ ƯU NĂNG

Bước đầu, thường do sự gợi ý của các triệu chứng lâm sàng mà thầy thuốc nghĩ đến rối loạn nội tiết. Nếu triệu chứng lâm sàng rất điển hình và xét nghiệm thấy nồng độ hormon trong máu cũng thật sự tăng (hay giảm) thì có thể khẳng định chẩn đoán là ưu năng (hay thiếu năng).

Khó khăn hay gặp là ở nhóm người bình thường nồng độ hormon cũng rất thay đổi. Hormon T4 (tuyến giáp) có thể chênh lệch tới 3 lần (4 - 12  $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ) ở người bình thường, do vậy nhiều trường hợp phải nghi ngờ: có thật ưu năng (hay thiếu năng)? Vì lẽ đó việc tiếp theo thường là phải phân biệt ưu năng (hay thiếu năng) là thật, hay là giả.

### 6.1. Phân biệt "thật" hay "giả"

#### 6.1.1. Ưu năng giả

Là trường hợp tuy có những triệu chứng lâm sàng ưu năng nhưng khi đo trong máu thì nồng độ hormon vẫn bình thường (không cao, mà có khi còn thấp). Cơ chế đưa đến các triệu chứng lâm sàng ưu năng (giả) là: hormon bị hủy chậm (khi suy gan, suy thận...); cơ quan đích tăng nhạy cảm với hormon; giảm tổng hợp chất vận chuyển hormon, khiến lượng hormon ở dạng tự do (dạng hoạt động) chiếm tỷ lệ cao; trong cơ thể có nhiều hormon nguồn gốc ngoại sinh (tổng hợp) - được đưa vào với mục đích điều trị.

#### 6.1.2. Thiếu năng giả

Khi tuyến sản xuất một lượng hormon không giảm, có khi còn tăng, nhưng vẫn có những dấu hiệu lâm sàng nói lên thiếu năng tuyến. Cơ chế là: Tốc độ hủy hay bất hoạt hormon quá nhanh; cơ quan đích giảm nhạy cảm với hormon; nhu cầu hormon tăng cao nhưng chức năng tuyến chỉ tăng ít...

#### 6.1.3. Xác định ưu năng (hay thiếu năng) là "giả" hay "thật"

Việc xét nghiệm cần thiết để quyết định chẩn đoán, ngoài đo nồng độ chung hormon, phải đo cả nồng độ hormon ở dạng tự do; nếu có thể, đo nồng độ chất tải hormon.



Có hai trường hợp kết quả xét nghiệm:

- Nếu xác định ưu năng (hay thiếu năng) chỉ là giả: người ta không cần tác động vào tuyến để điều trị, ví dụ, không dùng phẫu thuật cắt bớt tuyến (hoặc không tìm cách kích thích tuyến).
- Trái lại, nếu đã khẳng định là ưu năng (hay thiếu năng) thật, người ta còn cần phải tiếp tục xác định thêm: Ưu năng (hay thiếu năng) này là: do nguyên nhân tại tuyến, hay do nguyên nhân từ ngoài tuyến.

## 6.2. Chẩn đoán "tại tuyến", hay "ngoài tuyến"

### 6.2.1. Ưu năng

Thử tìm cách kìm hãm tuyến (hay cắt đứt các nguồn kích thích nó), xem nó đáp ứng ra sao? Nếu nó giảm tiết hormon thì đó là ưu năng "ngoài tuyến". Và nếu ngược lại: là ưu năng "tại tuyến".

Ví dụ 1: Khi thượng thận (thực sự) ưu năng, người ta vẫn cần biết đó là do sự quá sản, u, phì đại "ngay tại thượng thận" (tại tuyến), hay đó là do nó bị tuyến yên kích thích từ ngoài (vì cách điều trị khác hẳn nhau).

Trước đây, để chẩn đoán, phải làm các nghiệm pháp "động". Chẳng hạn, trước một bệnh nhân ưu năng thượng thận (thật), người ta tìm cách cắt đứt sự kích thích từ tuyến yên - bằng cách đưa vào cơ thể một liều lớn hormon thượng thận (loại tổng hợp) - rồi theo dõi xem:

- + Nếu thượng thận vẫn tiết nhiều hormon (loại thiên nhiên) thì đó là ưu năng tại tuyến;
- + Ngược lại, nếu nó giảm tiết khi bị cắt nguồn kích thích từ tuyến yên, thì đó là ưu năng ngoài tuyến, tức là ưu năng do tuyến yên.

Nay, do có thể đo được ACTH, nên cách chẩn đoán đơn giản hơn nhiều. Cụ thể, đo thử ACTH ở máu:

- + Nếu nồng độ ACTH cao: ưu năng thượng thận ngoài tuyến;
- + Nếu nồng độ ACTH thấp: ưu năng thượng thận tại tuyến.

Ví dụ 2: Một trẻ em phát triển sinh dục sớm, được chẩn đoán xác định là ưu năng buồng trứng (tinh hoàn) căn cứ vào kết quả đo hormon sinh dục (thấy tăng cao và tăng kéo dài trong máu). Để xác định tiếp là tại tuyến (sinh dục) hay ngoài tuyến (do tuyến yên) chỉ cần đo các hormon thích hợp của tuyến yên: nếu tăng là ngoài tuyến; nếu giảm là tại tuyến.

### 6.2.2. Thiếu năng

Muốn biết thiếu năng là "tại tuyến" hay "ngoài tuyến", người ta dùng biện pháp kích thích tuyến. Nếu nó vẫn không đáp ứng: thiếu năng do chính nó. Nếu nó vẫn đáp ứng: thiếu năng do các nguyên nhân bên ngoài nó.

Ví dụ 1. Một người được chẩn đoán xác định là thiếu năng tuyến thượng thận (nồng độ hormon rất thấp), muốn biết là thiếu năng tại tuyến hay ngoài



tuyến, trước đây người ta tiêm ACTH để thử kích thích nó. Nếu nó đáp ứng tốt (tăng sản xuất steroid) thì đó là thiếu năng ngoài tuyến (do thiếu nguồn kích thích từ tuyến yên); ngược lại nếu nó không đáp ứng (vẫn kém sản xuất steroid) thì đó là thiếu năng do chính nó.

Trường hợp này có thể chẩn đoán đơn giản hơn nếu đo được ACTH.

- + Nếu nồng độ ACTH cao: thiếu năng thượng thận tại tuyến;
- + Nếu nồng độ ACTH thấp: thiếu năng thượng thận ngoài tuyến.

Ví dụ 2. Một phụ nữ 40 tuổi có biểu hiện suy sinh dục được chẩn đoán xác định bằng cách đo hormone trong máu (oestrogen, progesteron), thấy giảm rõ rệt. Sau đó, đo thêm FSH và LH: nếu thấy FSH và LH tăng vọt thì xác định là suy sinh dục tại tuyến (mãn kinh).

Với các tuyến phụ thuộc tuyến yên, như tuyến giáp và thượng thận, cũng tiến hành theo cách tương tự như vậy.

Với những tuyến không phụ thuộc tuyến yên, người ta cũng chẩn đoán phân biệt ưu/thiếu năng tại tuyến và ngoài tuyến bằng cách đo hormone tuyến đó trong các trường hợp: Tuyến hoạt động tự nhiên; và tuyến hoạt động khi bị kích thích, hoặc bị ức chế (tùy theo chẩn đoán trước đó là thiếu năng hay ưu năng).

## TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy trình bày vai trò tương tác giữa các tuyến nội tiết trong bệnh sinh nội tiết?
2. Trình bày cơ chế rối loạn chức năng nội tiết theo đường thần kinh - thể dịch và đường feed back (liên hệ ngược)?
3. Nêu cơ chế rối loạn chức năng nội tiết do rối loạn vận chuyển, chuyển hóa các nội tiết tố?
4. Nguyên nhân, biểu hiện của bệnh bướu giáp địa phương?
5. Nguyên nhân, biểu hiện u năng vỏ thượng thận?
6. Trình bày vai trò của nội tiết trong cân bằng glucose máu và  $Ca^{2+}$  máu?
7. Trình bày vai trò của nội tiết trong điều hòa huyết áp, lưu lượng máu?
8. Giải thích trạng thái đề kháng tích cực, đề kháng thụ động của cơ thể trước các stress?
9. Biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm của u năng tuyến nội tiết, cho ví dụ? Nghiệm pháp thăm dò phân biệt u năng tại tuyến và ngoài tuyến?
10. Biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm của thiếu năng tuyến nội tiết, cho ví dụ? Nghiệm pháp thăm dò phân biệt thiếu năng tại tuyến và ngoài tuyến?

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Triệu An (1978) Đại cương Sinh lý bệnh học. Nhà xuất bản Y học
2. Vũ Triệu An, Nguyễn Hữu Mô và CS. (1986) Bài giảng Sinh lý bệnh. Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa, Phan Thị Thu Anh, Trần Thị Chính (2003). Sinh lý bệnh học. Nhà xuất bản Y học.
4. Arthur C. Guyton, John E. Hall (1997) Human Physiology and Mechanisms of Disease. Sixth edition, W.B. Saunders Company.
5. Vinay Kumar, Ramzi S.Cotran, Stanley L. Robbins (1997) Basic Pathology. Sixth edition. W.B. Saunders Company.
6. Sheila Grossman, Carol Mattson Porth (2014) *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health states*. Ninth edition. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins.
7. Vinay Kumar, Abul K.Abbas, Jon C.Aster (2013) *Robbins Basic Pathology*. Ninth edition. Elsevier Saunders Company.

# NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội  
Email: [xuatbanyhoc@fpt.com.vn](mailto:xuatbanyhoc@fpt.com.vn)  
Số điện thoại: 04.37625934 - Fax: 04.37625923

## SINH LÝ BỆNH VÀ MIỄN DỊCH PHẦN SINH LÝ BỆNH HỌC

*Chịu trách nhiệm xuất bản*

**TỔNG GIÁM ĐỐC  
CHU HÙNG CƯỜNG**

*Chịu trách nhiệm nội dung*

**PHÓ TỔNG BIÊN TẬP  
BSCKI. NGUYỄN TIẾN DŨNG**

<i>Biên tập:</i>	BS. NGUYỄN THỊ LAN
<i>Sửa bản in:</i>	NGUYỄN LAN
<i>Trình bày bìa:</i>	NGUYỆT THU
<i>Kt vi tính:</i>	BÙI THÚY DUNG

In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty in Y học. Địa chỉ: số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội. Số xác nhận đăng ký xuất bản: 3275 - 2015/CXBIPH/10 - 149/YH. Quyết định xuất bản số: 365/QĐ - XBYH ngày 05 tháng 11 năm 2015. In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2015. Mã số sách chuẩn quốc tế - ISBN: 978-604-66-1519-4.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ